

Elektrolytstoornissen 2012

INITIATIEF

Nederlandse Internisten Vereniging

MET ONDERSTEUNING VAN

PROVA

FINANCIERING

SKMS

Colofon

Richtlijn elektrolytstoornissen

© 2012 NIV

Mercatorlaan 1200

Postbus 20066

3502 LB Utrecht

030 2823 229

Email: secr@niv.knmg.nl

www.internisten.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier indien het ten goede is van de patiëntenzorg en onderwijs op het gebied van de interne geneeskunde. Voor het gebruik in overige gevallen dient voorafgaande toestemming gevraagd te worden aan de Nederlandse Internisten Vereniging. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenvatting voor de praktijk

De in deze richtlijn behandelde elektrolytstoornissen zijn in deze richtlijn als volgt gedefinieerd:

- Hypernatriëmie: serum natriumconcentratie $[Na^+] > 145$ mmol/l
- Hyponatriëmie: serum natriumconcentratie $[Na^+] < 135$ mmol/l
- Hyperkaliëmie: serum kaliumconcentratie $[K^+] > 5,0$ mmol/l
- Hypokaliëmie: serum kaliumconcentratie $[K^+] < 3,5$ mmol/l

De volgende waarden dienen door het laboratorium mondeling (telefonisch) aan de behandelend arts te worden gemeld (indien het om een eerste waarneming gaat):

- Hypernatriëmie: 150
- Hyponatriëmie: 125
- Hyperkaliëmie: 6,0
- Hypokaliëmie: 3,0

Hypernatriëmie

Risicogroepen:

- Kinderen
- Ouderen
- Patiënten op de intensive care
- Patiënten met onregelde diabetes mellitus

Klinische verschijnselen:

- Vaak opmerkelijk weinig klinische symptomen, vooral bij ouderen
- Neurologische symptomen
- Polyurie
- Dorst
- Aspecifieke klachten (algemene malaise, bewustzijnsdaling)
- Orthostatische hypotensie

Gevaren:

- **Acuut:** Risico op cerebrale bloedingen, bij een hypernatriëmie die zich in korte tijd (< 48 uur) heeft ontwikkeld met cerebrale verschijnselen
- **Chronisch:** Risico op hersenoedeem, bij te snelle correctie van een langer bestaande (> 48 uur) hypernatriëmie, vanwege adaptatie van de hersenen

Diagnostiek:

Bloed	Urine
Osmolaliteit	Osmolaliteit
$[Na^+]$	$[Na^+]$
$[K^+]$	$[K^+]$
$[Ca^{2+}]$	
Glucose	
Ureum	
Creatinine	

	Onvoldoende waterinname	Diabetes insipidus	Osmotische diurese	Extrarenaal waterverlies	Natrium toename
Osmolaliteit	Uosm maximaal	Uosm $<$ Posm	Uosm $>$ Posm	Uosm maximaal	Uosm maximaal
Urine $[Na^+]$	< 25 mmol/l	< 25 mmol/l	> 25 mmol/l	< 25 mmol/l	> 25 mmol/l
Urine volume	Oligurie	Polyurie	Polyurie	Oligurie	Normaal

Oorzaken:

- Verminderde waterinname
- Waterverlies
- Toename van natrium

Behandeling:

1. Is er bedreiging voor de patiënt?	<ul style="list-style-type: none"> • Is het acuut of chronisch? • Is er sprake van (ernstige) hypovolemie? • Wat is de oorzaak van de hypertoniciteit?
2. Corrigeer zonodig volumedepletie	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling met isotone vloeistoffen, zoals natrium 0,9% • Zodra circulatie is hersteld, kunnen hypotonere vloeistoffen worden toegediend
3. Bepaal gewenste verlaging natriumconcentratie	<ul style="list-style-type: none"> • Serum natriumconcentratie moet met 1-2 mmol/l/uur worden verlaagd totdat symptomen verdwijnen • Maximale correctiesnelheid lijkt rond 8 mmol/l/dag te liggen
4. Start behandeling om verlaging te bereiken	<ul style="list-style-type: none"> • Bereken watertekort • Bereken benodigde infusaat
5. Stop doorgaand renaal waterverlies	<ul style="list-style-type: none"> • Bepaal bij patiënten met polyurie of er sprake is van waterdiurese of osmotische diurese • Bij waterdiurese kan vasopressine (dDAVP 2 µg) worden gegeven • Indien dDAVP de urineproductie niet vermindert, kan er sprake zijn van diabetes insipidus • Bij osmotische diurese moeten de verantwoordelijke osmolen worden opgespoord (vaak glucose of ureum)
6. Controleer voortgang frequent	<ul style="list-style-type: none"> • Evalueer correctiesnelheid (elke 2-4 uur) met aanpassing van behandeling en de gemeten serum natriumconcentraties • Met name op de intensive care is het verschil tussen berekende en gemeten natriumconcentraties soms groot

Hyponatriëmie

Risicogroepen:

- Postoperatieve pre-menopauzale vrouwen
- Oudere vrouwen met thiazidegebruik
- Kinderen
- Patiënten met psychogene polydipsie
- Hypoxemische patiënten
- Jonge drugsgebruikers
- Alcoholisten
- Ondervoede patiënten
- Hypokaliëmie patiënten

Klinische verschijnselen

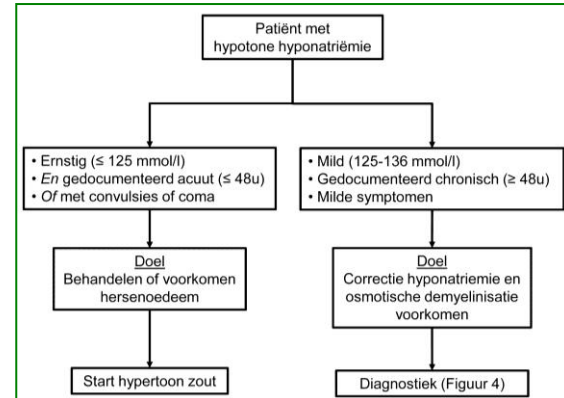
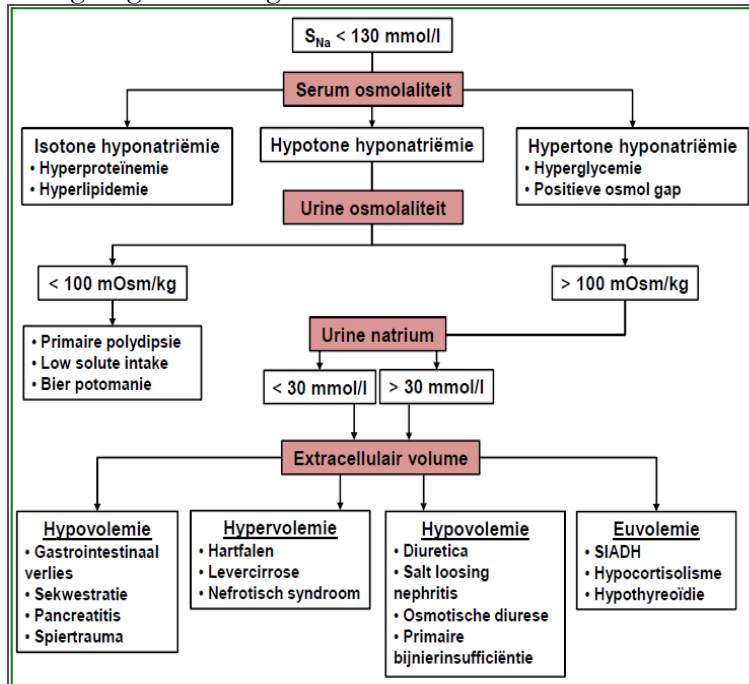
- Neurologische symptomen (soms erg subtiel: afhankelijk van ernst en snelheid van ontstaan): verwardheid, epilepsie)
- Misselijkheid en malaise

Gevaren:

- Acut hersenoedeem
- Osmotische demyelinisatie syndroom

Diagnostiek:

- Onderscheid acute en chronische hyponatriëmie
- Volg diagnostisch algoritme



- Aanbevolen diagnostiek:

Altijd	In bepaalde situaties nuttig
Serum glucose	Fractionele natrium excretie
Serum kalium	Serum urinezuur of fractionele urinezuur excretie
Serum creatinine	Serum ureum of fractionele ureum excretie
Serum osmolaliteit	Urine chloor
Urine natrium	Cortisol of Synacthen test
Urine kalium	TSH met vrij T4
Urine osmolaliteit	Soortelijk gewicht urine

Oorzaken:

- Acute hyponatriëmie, bijv. postoperatief, primaire polydipsie of bij gebruik van bijv. XTC of thiazide diuretica. Vrijwel altijd in combinatie met forse waterinname/watertoediening
- Pseudohyponatriëmie: laboratoriumartefact
- Hyperglycemie-geïnduceerde hyponatriëmie
- Gebruik van diuretica, vooral bij thiazide diuretica
- Syndrome of Inappropriate ADH secretie (SIADH)
- Endocriene oorzaken: bijnierinsufficiëntie en hypothyreoïdie
- Cerebral salt wasting, bijv. bij een subarachnoidale bloeding
- Hartfalen, levercirrose en nefrotisch syndroom
- Primaire polydipsie, 'tea and toast' hyponatriëmie en bierdrinkershyponatriëmie
- Extrarenaal zoutverlies met blijvende waterinname
- Nierinsufficiëntie
- Zeldzame oorzaken, bijv. malaria

Behandeling:

1. Acute hyponatriëmie: onmiddellijk met hypertoon zout behandelen ongeacht de oorzaak.

2. Chronische hyponatriëmie: vermijd te snelle correctie en richt behandeling op onderliggende oorzaak.

Mogelijke behandelingen:

Behandeling	Indicatie	Voordelen	Nadelen
Oorzakelijke behandeling	Bijv. steroïden bij bijnierinsufficiëntie of stoppen diuretica	Doelgericht	Werkt soms niet onmiddellijk (halfwaardetijd medicatie)
Hypertoon zout	Acute en/of symptomatische hyponatriëmie	Behandelt hersenoedeem; voorspelbare stijging	Gevaar op overcorrectie; zoutbelasting, overvulling
Isotoon zout (0,9% NaCl)	Hyponatriëmie met hypovolemie, cerebral salt wasting	Correctie hypovolemie	Gevaar op autocorrectie (zie tekst); kan SIADH verergeren
Waterrestrictie	SIADH, hartfalen, levercirrose, polydipsie	Goedkoop	Compliance
Vasopressine-receptor antagonist	SIADH	Gerichte en effectieve therapie	Kostbaar; potentieel gevaarlijk bij hypovolemie
Lisdiuretica	SIADH, primaire polydipsie, hartfalen, levercirrose	Toename vrije waterklaring	Bijkomend zoutverlies; ineffectief bij diuretica resistentie; potentieel gevaarlijk bij hypovolemie
Demeclocycline	SIADH	Goedkoop	Bijwerkingen
Ureum	SIADH	Goedkoop en effectief	Smaak
Natriumchloride tabletten	Hyponatriëmie door zoutverlies; in combinatie met furosemide; tea and toast	Goedkoop	Niet gericht op waterretentie

Bereken hoeveelheid hypertoon zout met Adrogé-Madias formule:

$$\Delta[\text{Na}]_s \text{ (with 1 liter)} = \frac{[\text{Na}]_{\text{inf}} - [\text{Na}]_1}{\text{TBW} + 1}$$

$$\text{Volume (liter)} = \frac{\text{Desired } \Delta[\text{Na}]_s}{\Delta[\text{Na}]_s \text{ (with 1 liter)}}$$

Waterrestrictie:

[Urine natrium + kalium] / serum natrium	Waterrestrictie
> 1	< 500 ml/dag
~ 1	500 – 700 ml/dag
< 1	< 1 L/dag

Correctiesnelheid:

- Hypotone hyponatriëmie: maximale correctiesnelheid < 10 mmol/l in de eerste 24 uur en < 18 mmol/l in de eerste 48 uur.
- Acute hyponatriëmie mag initieel gecorrigeerd worden met 1-2 mmol/l/uur.
- Bij (waarschijnlijke) chronische hyponatriëmie of bij risicofactoren voor osmotische demyelinisatie syndroom: maximaal < 8 mmol/l/dag.
- Snelle correctie tot 120 mmol/l en daarna langzamer is niet bewezen effectief en niet veilig.

Bij overcorrectie:

- Staken van huidige behandeling (bijv. stop isotoon of hypertoon infuus)
- Starten van hypotoon infuus (bijv. 0,45% NaCl of 5% glucose)
- Toedienen van desmopressine.

Hyperkaliëmie

Risicogroepen:

- Patiënten met nierinsufficiëntie
- Hyperglycemie
- Onoordeelkundig gebruik van kaliumsupplementen of medicatie die de kaliumhuishouding beïnvloedt
- Ouderen

Klinische verschijnselen:

- Meestal geen symptomen
- Slecht reagerende patiënt
- Slapheid
- Dyspneu
- Hypotensie (< 90 mm Hg)
- ECG-afwijkingen

Gevaren:

- Een ernstige hyperkaliëmie is potentieel levensbedreigend door het optreden van hartritmestoornissen, een acute hartstilstand of spierverlammingen.

Diagnostiek

- ECG
- Anamnese en lichamelijk onderzoek
- Medicatiegebruik
- Laboratoriumonderzoek:

Altijd	In bepaalde situaties nuttig
Serum creatinine	Serum en urine osmolaliteit
Bicarbonaat	Bloedgas en serum lactaat
Serum glucose	CPK, LDH, lanoxine
Serum calcium	TSH, T4
Urine kalium en creatinine/fractionele kalium excretie	Serum cortisol

Oorzaken:

- Pseudohyperkaliëmie, bijv. bij onzorgvuldige bloedafname
- Redistributie, bijv. bij rhabdomyolyse en tumornecrose
- Hypoaldosteronisme, bijv. ziekte van Addison
- Verminderde gevoeligheid voor mineralocorticosteroïde werking, bijv. salt wasting of obstructie urinewegen
- Medicatie, bijv. β -blokkers, kaliumsupplementen, ACE-remmers, spironolacton

Behandeling acute hyperkaliëmie:

LET OP	<ul style="list-style-type: none"> • Reanimatie-apparatuur (defibrillator) stand-by
1. Membraanstabieliteit	<ul style="list-style-type: none"> • 1 ampul van 10 ml Ca-gluconaat of Ca-levulaat 10% wordt langzaam intraveneus in 3- 5 minuten gegeven, en zonodig herhaald binnen 5 minuten als de ECG-afwijkingen niet normaliseren
2. Verplaatsing kalium naar intracellulair ('shift')	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline met glucose infuus (10-20 E insuline in 50 ml 50% glucose) • β_2-adrenerge stimulatie • Toediening natriumbicarbonaat (1 liter 1,4% of 100 ml 8,4%)
3. Verwijderen overmaat kalium ('drift')	<ul style="list-style-type: none"> • Dialyse • Bevordering diurese • Gebruik harspreparaten • Evt. fludrocortison

Behandeling chronische hyperkaliëmie:

1. Opsporen en behandelen oorzaak, met name RAAS
2. Verwijderen overmaat kalium: 'drift'

Hypokaliëmie

Risicogroepen

- Gebruik van diuretica
- Patiënten met braken en diarree
- Ouderen

Klinische verschijnselen:

Neurologisch/neuromusculair

- Spierzwakte en paralyse (tot en met ademhalingsproblemen)
- Kramp
- Myalgie
- Afname van peesreflexen
- Paresthesieën

Gastro-intestinaal

- Ileus
- Obstipatie
- Misselijkheid, braken
- Hevige diarree

Endocrien

- Hyperglycemie
- Koolhydraatintolerantie

Cardiaal

- ECG-afwijkingen al dan niet met hartritmestoornissen (in het bijzonder bij digitalisgebruikers, hartfalen, coronair ischemie en LVH)

Rhabdomyolyse

Nierfunctie gerelateerd

- Concentratiestoornissen (nefrogene diabetes insipidus), polyurie en polydipsie

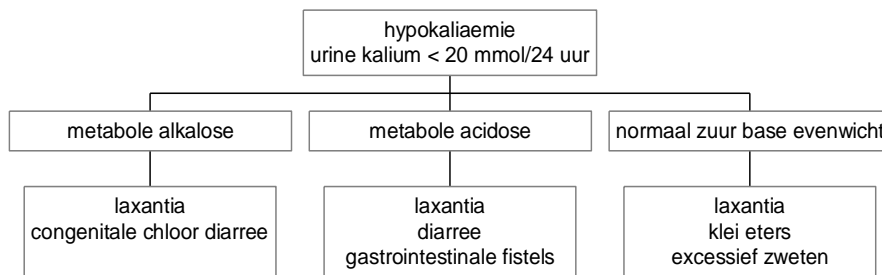
- Toegenomen ammoniaproductie in proximale tubulus (met kans op ontstaan heptisch coma in levercirrose)
- Toegenomen H⁺-secretie of juist gestoorde urine-acidificatie
- Toegenomen bicarbonaatreabsorbtie in proximale tubulus
- ‘Renal cystic disease’, ‘interstitial scarring’, nierinsufficiëntie
- Afgenomen citraatsecretie in de urine
- NaCl-reabsorbtiestoornissen

Gevaren:

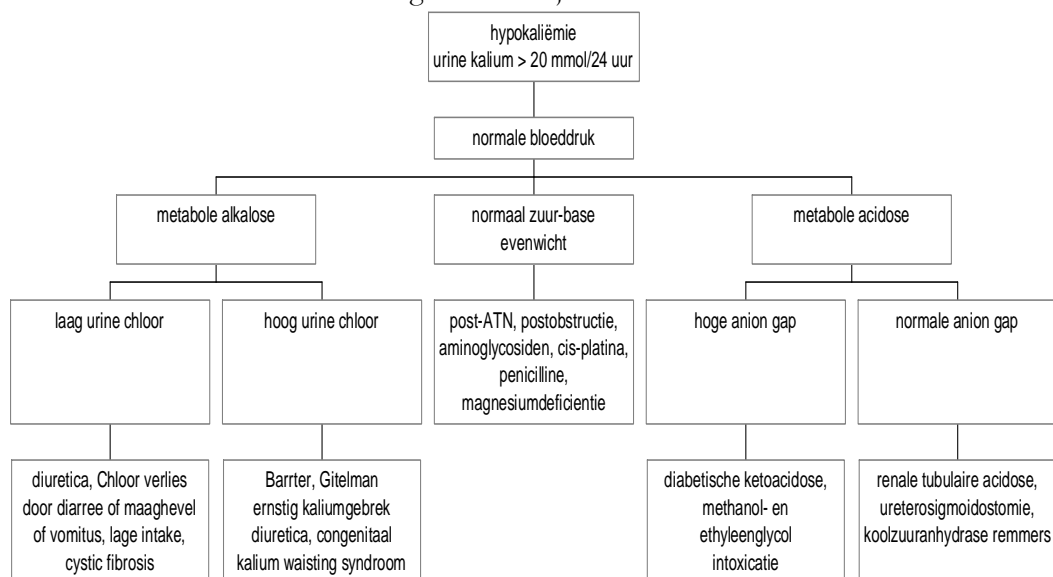
- Paralyse ademhalingspijpen, respiratoire insufficiëntie
- Hartritme stoornissen
- Rhabdomyolyse

Diagnostiek:

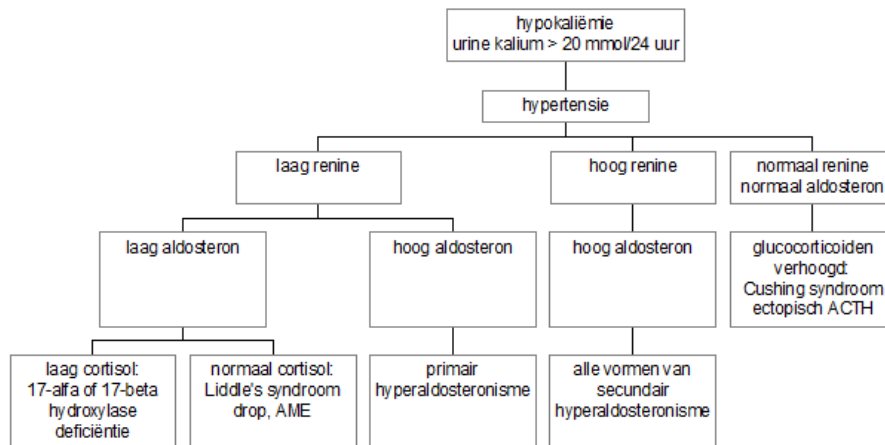
- Sluit bijzondere oorzaken uit: pseudohypokaliëmie en extreme leukocytose.
- Overweeg redistributie (‘shift’) van extracellulair naar intracellulair: hypokaliëmie periodieke paralyse, thyreotoxicose, β-mimetica, alkalose, stress, pijn, overmaat insuline, theofylline en bariumintoxicatie.
- Onderscheid renaal en extrarenaal verlies.
 - Als kalium in de urine < 20 mmol/24 uur: extrarenaal verlies, zuur-base-evenwicht meten en verder onderscheid maken:



- Als kalium in de urine > 30 mmol/24 uur: renaal verlies, eerste stap is de beoordeling van de bloeddruk. Bij normotensieve patiënt verder onderscheid maken met behulp van zuur-base-evenwicht en diagnostische lijn zoals onderstaand:



- Bij hypertensie serum renine en aldosteron meten en vervolgens beoordeling zoals onderstaand:



- Als kalium in urine 20-30 mmol/24 uur: allereerst onderscheid proberen te maken op grond van anamnestic gegevens.

Oorzaken:

- Lage inname van kalium (met name bij ziekenhuispatiënten die niet gevoed worden en anorexia nervosa)
- Renaal verlies (meestal als gevolg van diureticagebruik)
- Extrarenaal verlies (bijv. bij braken, maag- of duodenumsonde, diarree, fistels, tubulovilleus adenoom van de darm, laxantiagebruik)
- Redistributie ('shifting') van extracellulair naar intracellulair (bijv. bij respiratoire en metabole alkalose, gebruik β -mimetica, overmatig cafeïne, hoge β -adrenerge activiteit, hypothermie, hypokaliëmie periodieke paralyse)
- Hypomagnesiëmie

Behandeling:

Symptomatische levensbedreigende hypokaliëmie, met name paralyseverschijnselen of aan hypokaliëmie toe te schrijven ECG-afwijkingen:

- Behandeling altijd intraveneus onder monitorbewaking, bij voorkeur d.m.v. centraal veneuze catheter. Reanimatie-apparatuur (defibrillator) stand-by.
- Eerste gift direct d.m.v. een perifeer infuus (sneller).
- Doel: bij ernstige hypokaliëmie het serum kalium binnen 10 minuten 1 mmol verhogen zodat paralyseverschijnselen en ECG afwijkingen afnemen of verdwijnen.
- Startdosering 1,0 gram (13,4 mmol) KCl opgelost in 50 ml NaCl 0,9%. Inlooptijd: 10 minuten.
- Controle d.m.v. ECG-bewaking, bij voorkeur op spoedeisende hulp, 'intensive care', 'high care' of 'coronary care' afhankelijk van lokale situatie en beschikbaarheid.
- Gift van 1 gram KCl blijven herhalen indien de symptomen (paralyse, ECG) niet verdwijnen.
- Behandeling voortzetten met KCl intraveneus (veilige dosering tot 20 mmol/uur) onder frequente laboratoriumcontrole.
- Het gebruik van insuline en glucosehoudende vloeistoffen moet worden vermeden.
- Aanvullende laboratoriumbepalingen: (arteriële) bloedgasanalyse, serum magnesium, natrium, calcium, creatinine, glucose, leukocyten.

Symptomatische hypokaliëmie zonder levensbedreigende verschijnselen:

- Behandeling met KCl oraal, dosering 15 tot 30 ml KCl-drank per uur (= 13,4 tot 26,8 mmol per uur). Afhankelijk van het geschatte absolute tekort meer geven en/of langer doorgaan. (vuistregel: 0,3 mmol kaliumdaling komt overeen met 100 mmol tekort in stabiele situatie). In voorkomende gevallen kan intraveneuze toediening een optie zijn.
- Vermijd gebruik van insuline en glucosehoudende vloeistoffen.

- Aanvullende laboratoriumbepalingen: (arteriële) bloedgasanalyse, serum magnesium, natrium, calcium, creatinine, glucose.
- Diagnostiek naar definitieve oorzaak hypokaliëmie

Hypokaliëmie zonder symptomen

- Geen onmiddellijke interventie: men heeft tijd om eerst de oorzaak te vinden.
- Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie als gevolg van diuretica dienen te worden gecontroleerd en behandeld.

Inhoudsopgave

Samenvatting voor de praktijk	3
Hypernatriëmie	3
Hyponatriëmie	4
Hyperkaliëmie	7
Hypokaliëmie	8
Inhoudsopgave	12
Inleiding en verantwoording	13
Samenstelling werkgroep	14
Inleiding natrium	15
Hypernatriëmie	17
Risicogroepen	17
Klinische verschijnselen	18
De gevaren	18
Laboratoriumonderzoek	19
Oorzaken	19
Behandeling	20
Behandeling in specifieke situaties	22
Alarmering in het ziekenhuis	22
Hyponatriëmie	23
Definitie en epidemiologie	23
Waarom is hyponatriëmie belangrijk?	24
Kardinale vragen	25
Diagnostiek	26
Oorzaken	29
Behandeling	35
Alarmering in het ziekenhuis	39
Links	39
Inleiding kalium	40
Hyperkaliëmie	41
Definitie en epidemiologie	41
Waarom is hyperkaliëmie belangrijk?	41
Kardinale vragen	42
Medicijnen en hyperkaliëmie	43
Pathofysiologie en oorzaken	44
Symptomen	45
Behandeling	45
Alarmering in het ziekenhuis	51
Links	51
Hypokaliëmie	52
Definitie en epidemiologie	52
Waarom is hypokaliëmie belangrijk?	53
Kardinale vragen	53
Diagnostiek en oorzaken	54
Behandeling	56
Preventie en ziekenhuisverantwoordelijkheden	60
Alarmering in het ziekenhuis	61
Links	61

Inleiding en verantwoording

Bij deze richtlijn hoort een website: <http://internisten-apps.nl/elektrolytstoornissen/index.php/Hoofdpagina>.

Op deze website staan ondermeer achtergrondinformatie over de ontwikkeling van deze richtlijn, een evidence rapport en evidence tabellen behorende bij deze richtlijn en links naar relevante informatie over elektrolytstoornissen opgenomen.

De in deze richtlijn behandelde elektrolytstoornissen zijn in deze richtlijn als volgt gedefinieerd:

- Hypernatriëmie: serum natriumconcentratie $[\text{Na}^+] > 145 \text{ mmol/l}$
- Hyponatriëmie: serum natriumconcentratie $[\text{Na}^+] < 135 \text{ mmol/l}$
- Hyperkaliëmie: serum kaliumconcentratie $[\text{K}^+] > 5,0 \text{ mmol/l}$
- Hypokaliëmie: serum kaliumconcentratie $[\text{K}^+] < 3,5 \text{ mmol/l}$

Normaalwaarden voor vrouwen tijdens de zwangerschap verschillen hiervan. Tijdens de ongecompliceerde zwangerschap dalen de waarden voor natrium, bicarbonaat en urinezuur. Daarmee veranderen de waarden voor de doorbelgrens.

Er zijn diverse andere ziektebeelden waarbij eigen 'normaalwaarden' door de desbetreffende specialist worden gebruikt. Bijvoorbeeld bij patiënten met een gedecompenseerde cirrose worden natriumwaarden van 122-130 mmol/l gezien en geaccepteerd, hoewel men beducht is voor snelle correctie na bijvoorbeeld een levertransplantatie.

Ook binnen de IC-setting ziet men elektrolytafwijkingen die buiten de norm vallen: bijvoorbeeld hypernatriëmie die ontstaat bij langdurig beademde patiënten die ook met lisdiuretica worden behandeld om ze 'droog' te houden. Hierbij hanteert men mogelijk het adagium 'normal values may only apply to normal people' en bedoelt men ermee dat correctie naar de norm niet altijd onder gegeven omstandigheden gewenst of mogelijk is. Ook is het bijvoorbeeld onmogelijk een correctie van hypokaliëmie bij M.Bartter en M.Gitelman te bereiken en zal men in de regel een uitgesproken hyperkaliëmie meer accepteren bij een dialysepatiënt dan bij een gezonde persoon.

In deze richtlijn zijn de volgende afkortingen en eenheden gebruikt:

$[\text{Na}^+]$ = serum natriumconcentratie

$[\text{K}^+]$ = serum kaliumconcentratie

$[\text{Ca}^{2+}]$ = serum calciumconcentratie

Osmolaliteit in mosmol/kg

LBW = lean body mass weight

Samenstelling werkgroep

De werkgroep ‘elektrolytstoornissen’ bestond uit onderstaande personen:

- Dr. A.B.M. Geers, internist, St Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein, voorzitter
- Mw. drs. M.K. Tuut, epidemioloog, PROVA, Varsseveld, secretaris
- Dr. E.J. Hoorn, internist, Erasmus MC, Rotterdam
- Dr. S.J. Hoorntje, internist, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- Prof. dr. J.L.C.M. van Saase, internist, Erasmus MC, Rotterdam
- Prof. dr. R. Zietse, internist, Erasmus MC, Rotterdam

Op de website die bij deze richtlijn hoort staat een [overzicht met de belangen van werkgroepleden](#) opgenomen.

De werkgroep die deze richtlijn heeft herzien, bestond voor een deel uit internisten die ook reeds bij de ontwikkeling van de eerste richtlijn elektrolytstoornissen betrokken waren. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en zijn gemandateerd de [Nederlandse Internisten Vereniging \(NIV\)](#).

De werkgroep werd methodologisch, procedureel en secretariael ondersteund door [PROVA](#).

Inleiding natrium

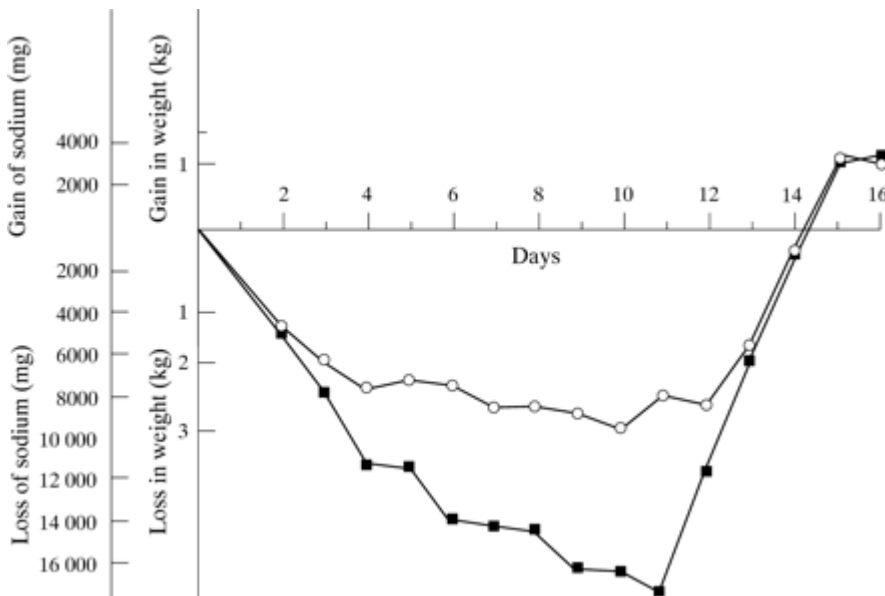
Water beweegt vrij door kanalen in celmembranen met als gevolg een osmotisch evenwicht tussen het extra- en intracellulaire compartiment. Omdat het natrium voor het allergrootste deel extracellulair wordt gehouden, bepaalt de hoeveelheid natrium het extracellulaire volume. Een verstoring van de natriumbalans resulteert door rechtstreekse verandering van het extracellulaire volume (ECV) in hypo- of hypervolemie. De natriumbalans wordt uiteindelijk geëffectueerd via de nier.

Een verandering van de serum natriumconcentratie reflecteert een verstoring van de waterhomeostase. De waterhuishouding wordt vooral bepaald door het dorstgevoel en de renale werking van het ADH. Hypernatriëmie kenmerkt zich door een inkrimping van het intracellulaire volume, terwijl hyponatriëmie staat voor cellulaire overhydratie.

Het watergehalte van het lichaam is onderhevig aan osmoregulatie. De verhouding tussen het totale uitwisselbare natrium plus kalium en het totale lichaamswater bepaalt de lichaamsosmolaliteit. De serum natriumconcentratie is een directe maat van deze verhouding en daarmee de indicator van de lichaamsosmolaliteit.

In de ventrale hypothalamus bevinden zich osmoreceptoren die de paraventriculaire en supraoptische kernen stimuleren tot synthese van vasopressine (ADH), dat vervolgens via de neurohypofyse wordt gesecerneerd. Vasopressine bindt zich in de verzamelbuisjes van de nier aan V2 receptoren in de basolaterale membraan van de tubuluscel. Via activatie van adenylaat-cyclase vindt insertie van aquaporine-2 kanalen plaats in de lumenale membraan en op deze manier wordt de waterdoorgankelijkheid bepaald. Een stijging van de serum-osmolaliteit van 1% (boven 280 mOsm/kg) zet dit gevoelige systeem reeds aan. In de nabijheid van, en anatomisch gescheiden van de osmoreceptoren bevinden zich in het organum vasculosum van de derde ventrikel dorstreceptoren. Deze reageren op een geringe verdere toename van de serum-osmolaliteit en dwingen tot water opname. Er bestaat dus een dubbel verdedigingsmechanisme tegen dreigende hypernatriëmie.

Hoewel de osmoregulatie prevaleert boven volumeregulatie bestaan er interacties tussen beide. In extreme gevallen gaat volumeregulatie voor osmoregulatie.



Figuur 1. Verandering in het totale lichaams natrium en lichaamsgewicht tijdens progressieve zoutdepletie met onbeperkt watergebruik bij drie gezonde vrijwilligers. Legenda: gesloten vierkantjes: zoutverlies. Open bolletjes: gewichtsverandering; ontstaan van hyponatriëmie (reproductie van McCance RA. *Experimental sodium chloride deficiency in man. Proc Roy Soc Lond (Biol)* 1936; 119:245–268.)

Hypotensie en hypovolemie stimuleren het dorstcentrum via angiotensine II, maar de drempel voor het angiotensine II ligt veel hoger dan die voor veranderingen van de osmolaliteit. Daarnaast bestaan

er ook niet-osmotische prikkels die kunnen aanzetten tot vasopressinesecretie zoals pijn, stress, misselijkheid en farmaca. De gevoeligheid van de osmoregulatie is zodanig dat de serum-osmolaliteit gehandhaafd blijft tussen 280 en 290 mOsm/kg. Behalve een intact sensorium en een intacte hypothalamische-hypofysaire as is ook een intact concentrerend vermogen van de nier als doelorgaan vereist om hypernatriëmie te voorkomen. Hypernatriëmie ontstaat doorgaans door verlies van hypotoon vocht in combinatie met onvoldoende wateropname.

In een evenwichtssituatie is de opname van water gelijk aan de afgifte. Via vast voedsel wordt per dag 750 ml water opgenomen. Daarnaast komt er via de stofwisseling dagelijks 350 ml water beschikbaar. Daartegenover staat dat er per dag ongeveer 1000 ml water verloren gaat via de perspiratio insensibilis en tenminste 100 ml via de tractus digestivus. Dit resulteert weliswaar in een nulbalans maar er is ook nog sprake van een obligaat renaal waterverlies van ongeveer 400 ml bij een maximale concentratie van de urine. Dit moet worden gecompenseerd door het drinken van tenminste 400 ml water.

De nier is in staat de urine-osmolaliteit te variëren tussen 50 en 1200 mOsm/kg door het effect van vasopressine op de verzamelbuisjes. Een maximaal concentrerend vermogen kan alleen maar tot stand komen als aan twee andere voorwaarden wordt voldaan. In de eerste plaats moet er een voldoende hoge GFR aanwezig zijn voor adequate 'distal delivery', en in de tweede plaats moet een selectieve reabsorptie van NaCl in het ascenderende been van de lus van Henle resulteren in een hoge osmotische druk van het niermerg ter hoogte van de mergpapillen. Ureum draagt door een multiplicatiemechanisme onder invloed van ADH voor de helft bij in de osmolaliteit van het niermerg. Het is eenvoudig in te zien hoe bijvoorbeeld een verminderde GFR als gevolg van dehydratie, of tubulusdisfunctie door lisdiuretica dit mechanisme kunnen verstoren.

Ureum is een ineffectieve osmol en draagt weliswaar bij aan de osmolaliteit, is mede bepalend voor het minimale obligate urinevolume, maar draagt niet bij aan de toniciteit van de urine.

De natrium- en kaliumconcentratie in de urine ($\times 2$) reflecteert de toniciteit van de urine, ofwel de effectieve osmolaliteit. De urine is namelijk hypotoon ten opzichte van serum indien urine $[Na^+ + K^+] < \text{serum } [Na^+]$. Het urinechloride is onder sommige omstandigheden een betere maat voor de volumestatus dan het urinenatrium, maar het heeft geen toegevoegde waarde om de toniciteitbalans te bepalen, reden waarom het in de richtlijn is weggelaten. Elektrolyten dragen doorgaans voor de helft bij in de urine-osmolaliteit (ureum voor de andere helft), doch er is een grote variatie van 22% (bijv. bij gedecompenseerde levercirrose) tot 94% (bijv. na furosemide toediening).

Hypernatriëmie

Hypernatriëmie wordt gedefinieerd als een serum natriumconcentratie boven de 145 mmol/l. Omdat de serum osmolaliteit voornamelijk wordt bepaald door de serum natriumconcentratie, betekent hypernatriëmie een hypertoon toestandsbeeld. Net als bij hyponatriëmie is het belangrijk om te beseffen dat hypernatriëmie vrijwel altijd een waterbalans probleem betreft. De oorzaken worden ingedeeld in:

- verminderde waterinname
- toegenomen waterverlies
- toename van de hoeveelheid natrium t.o.v. water in het lichaam (dit komt minder vaak voor).

Hoewel het voorkomen minder frequent is dan dat van hyponatriëmie, ontwikkelt hypernatriëmie zich bij 1-2,6% van de patiënten die worden opgenomen in het ziekenhuis [[Palevsky, 1996](#)].

Poliklinisch ontstaat het in de regel bij zuigelingen of ouderen, maar bij opgenomen patiënten kan het zich in alle leeftijdsgroepen ontwikkelen.

Bij de meeste patiënten die zich presenteren met een hypernatriëmie zal de oorzaak duidelijk zijn op basis van het klinische beeld. De meest voorkomende oorzaak is niet-gecompenseerd waterverlies.

Deze oorzaak is nog waarschijnlijker bij patiënten die hypernatriëmie ontwikkelen buiten het ziekenhuis. Om een hypernatriëmie te ontwikkelen zijn in de regel twee mechanismen noodzakelijk:

- waterverlies (renaal of extra-renaal)
- het onvermogen dit water verlies te compenseren met adequate waterinname.

Zo treedt in patiënten met een toegenomen renaal waterverlies (diabetes insipidus) alleen hypernatriëmie op als de waterinname wordt beperkt en deze patiënten ontwikkelen dan ook slechts zelden een hypernatriëmie. Hypernatriëmie treedt op als water niet beschikbaar is, het dorstvermogen onvoldoende functioneert of er fysische barrières bestaan die water inname onmogelijk maken. Ook kan hypernatriëmie optreden als deze patiënten afhankelijk zijn van artsen voor adequate hydratatie.

Zie ook: [evidence rapport hypernatriëmie epidemiologie](#)

Risicogroepen

Kinderen:

Hypertone dehydratie kan optreden bij zuigelingen die onvoldoende borstvoeding krijgen, als gevolg van gestoorde productie van moedermelk, of geconcentreerde zuigelingenvoeding [[Konetzny, 2009](#)]. Bij zuigelingen is deze aandoening een ernstige en potentieel levensbedreigende toestand, die kan leiden tot ernstige neurologische schade [[Leung, 2009](#)]. Tubulaire aandoeningen die leiden tot polyurie en hypokaliëmie zijn extreem zeldzame oorzaken van hypernatriëmie bij kinderen, maar moeten worden overwogen nadat alle waarschijnlijke oorzaken zijn uitgesloten. Bij oudere kinderen komt hypernatriëmie aanzienlijk minder vaak voor, maar kan optreden bij ernstige gastroenteritis, of bij insuline afhankelijke diabetes mellitus.

Ouderen:

In de algemene populatie ouderen is de incidentie van hypernatriëmie relatief laag (0,3%) en lijkt het meest gerelateerd aan het gebruik van geneesmiddelen [[Passare, 2004](#)]. De incidentie stijgt snel bij ouderen die worden opgenomen in het ziekenhuis en hypernatriëmie bij opname is geassocieerd met een toegenomen mortaliteit. Bij oudere patiënten is hypernatriëmie bovendien geassocieerd met cognitieve achteruitgang [[Bruce, 2009](#); [Chassagne, 2006](#)]. Naast een vermindering van het dorstgevoel en afgenomen mobiliteit, die in de regel verantwoordelijk worden gehouden voor het optreden van hypernatriëmie bij ouderen, lijkt ook een toename van onvrijwillig waterverlies met de leeftijd een rol te spelen [[Dmitrieva, 2011](#)].

Patiënten op de intensive care:

Omdat patiënten opgenomen op de intensive care in de regel geen invloed hebben op hun waterinname, maar afhankelijk zijn van de samenstelling en het volume van infuusvloeistoffen, treedt hypernatriëmie daar frequent op [[Lindner, 2010](#); [Hoorn, 2008](#); [Funk, 2010](#)]. De incidentie varieert van 3-11% en is een onafhankelijke voorspeller van overlijden [[Darmon, 2010](#)].

Patiënten met ontregelde diabetes mellitus:

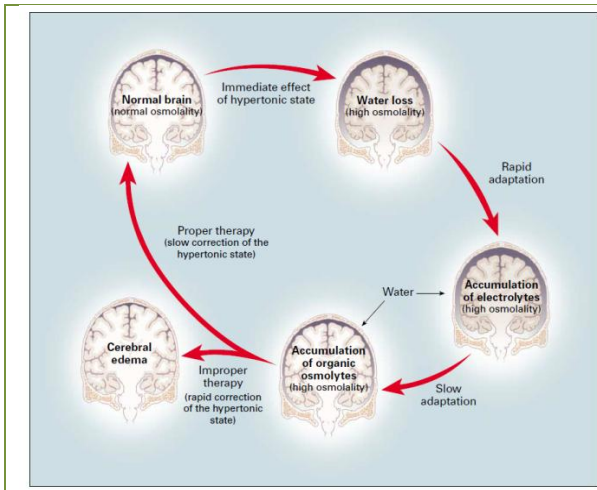
Bij een ontregelde diabetes mellitus treedt hyperglycemie op. Aangezien glucose een effectieve osmol is (glucose kan de cel niet in), zal dit leiden tot hypertoniciteit van het extracellulaire volume. Dit resulteert in transport van water van het intracellulaire compartiment naar het extracellulaire compartiment. In eerste instantie leidt dit tot hyponatriëmie maar het zal, als gevolg van de osmotische diurese, resulteren in persisterend waterverlies en hypernatriëmie.

Klinische verschijnselen

Patiënten met hypernatriëmie hebben vaak neurologische symptomen, vooral bij een zich snel ontwikkelende hypertoniciteit. De symptomen zijn minder gerelateerd aan de serum natriumconcentratie dan aan de verschuiving van water vanuit de hersencellen, op basis van de osmotische gradiënt. Afhankelijk van de etiologie, kunnen patiënten zich presenteren met polyurie en dorst. Gebrek aan dorstgevoel is echter ook vaak juist de oorzaak van hypernatriëmie. Ouderen hebben vaak opmerkelijk weinig symptomen, maar er kunnen veel specifieke klachten optreden, zoals algemene malaise en een wisselende mate van bewustzijnsdaling. Het kan moeilijk zijn de klachten door de hypernatriëmie te onderscheiden van klachten door de onderliggende ziekte. Bij lichamelijk onderzoek kunnen er verschijnselen zijn die wijzen op disfunctie van het centrale zenuwstelsel, maar meestal zijn er betrekkelijk weinig afwijkingen. Hoewel hypernatriëmie vaak geassocieerd is met een zekere mate van volumedepletie, is het moeilijk om hypovolemie klinisch vast te stellen. Bij een patiënt die niet manifest hypotensief is, lijkt orthostatische hypotensie de beste voorspellende waarde te hebben. Veel gebruikte indicatoren, zoals huidturgor zijn slechte voorspellers van de volumestatus, vooral in oudere patiënten [[McGee, 1999](#)]. Let op: hypernatriëmie is een toestand van cellulaire dehydratie en is niet hetzelfde als een hypovolemie [[Bhave, 2011](#)].

De gevaren

Zowel hypernatriëmie als de behandeling daarvan kent risico's voor de patiënt. Omdat water zich makkelijk kan verplaatsen van het intracellulaire naar het extracellulaire compartiment, zal een snelle stijging van de effectieve serum osmolaliteit resulteren in een verplaatsing van water naar het extracellulaire compartiment. Deze verplaatsing zal leiden tot het krimpen van cellen. De hersenen worden door dit alles het meest bedreigd, omdat de vaten vastzitten aan de binnenkant van de schedel. Bij het krimpen van de hersenen worden deze vaten opgerekt, met een verhoogd risico op scheuren en bloeding tot gevolg. Als de osmolaliteit geleidelijk toeneemt, hebben cellen de tijd om zich aan te passen, door toename van het aantal intracellulaire osmolen. Dit resulteert in herstel van het hersenvolume. Echter, deze adaptatie aan chronische hypertoniciteit vormt een risico bij (te) snelle correctie, omdat de waterverhuizing naar de hersenen zal leiden tot hersenoedeem met een risico op hernatie [[Alshayeb, 2011](#)].



Binnen minuten na het optreden van hypertoniciteit veroorzaakt waterverlies krimp van de hersenen. Gedeeltelijk herstel van het hersenvolume treedt na een paar uur op door influx van elektrolyten in de hersencellen. Het uiteindelijke volledige herstel is het gevolg van de toename van organische osmolen. Juiste correctie herstelt de hypertoniciteit langzaam, zonder het brein in gevaar te brengen. Te snelle correctie kan leiden tot hersenoedeem [Adrogé, 2000].

Laboratoriumonderzoek

Het volgende laboratoriumonderzoek wordt aanbevolen bij elke patiënt die zich presenteert met hypernatriëmie:

Tabel 1. Aanbevolen laboratoriumonderzoek bij hypernatriëmie

Bloed	Urine
Osmolaliteit	Osmolaliteit
[Na ⁺]	[Na ⁺]
[K ⁺]	[K ⁺]
[Ca ²⁺]	
Glucose	
Ureum	
Creatinine	

Ga naar [Achtergrondinformatie laboratoriumonderzoek hypernatriëmie](#)

De diagnostische benadering van hypernatriëmie op basis van urine parameters staat beschreven in **tabel 2**.

Tabel 2. Diagnostische benadering van hypernatriëmie op basis van urine parameters

	Onvoldoende waterinname	Diabetes insipidus	Osmotische diurese	Extrarenaal waterverlies	Natrium toename
Osmolaliteit	U_{osm} maximaal	$U_{osm} < P_{osm}$	$U_{osm} > P_{osm}$	U_{osm} maximaal	U_{osm} maximaal
Urine [Na ⁺]	< 25 mmol/l	< 25 mmol/l	> 25 mmol/l	< 25 mmol/l	> 25 mmol/l
Urine volume	Oligurie	Polyurie	Polyurie	Oligurie	Normaal

Oorzaken

De oorzaken van hypernatriëmie kunnen worden onderverdeeld in:

- Verminderde waterinname
 - Onvoldoende (toegang tot) water
 - Verminderd bewustzijn
 - Defect in het dorstmechanisme
 - Hypodipsie bij ouderen
 - Osmoreceptor disfunctie
- Waterverlies (zonder adequate suppletie)

- Renaal waterverlies
 - Centrale diabetes insipidus
 - Nefrogene diabetes insipidus
 - Zwangerschaps diabetes insipidus
 - Osmotische diurese
- Waterverlies via de tractus digestivus
 - Braken
 - Osmotische diarree
- Waterverlies via de huid
 - Transpiratie
 - Brandwonden
- Toename van natrium
 - Infusie van vloeistoffen die hypertoon zijn aan de urine
 - Ingestie (of infusie) van natrium bij oligurie

Ga naar [Achtergrondinformatie oorzaken hypernatriëmie](#)

Behandeling

Over het algemeen bestaat de behandeling van hypernatriëmie uit het induceren van een positieve netto waterbalans. Bij patiënten waarbij de tractus digestivus functioneel is, kan dit het beste gebeuren door drinken, of het toedienen van water via de maagsonde. Toediening van intraveneus water, door middel van glucose 5% oplossingen, wordt beperkt door de hoeveelheid glucose die kan worden gemetaboliseerd. Als dit maximum, dat geschat wordt op 0,3 L per uur, wordt overschreden kan hyperglycemie optreden, met een osmotische diurese en verdere verslechtering van de hypernatriëmie als resultaat.

De therapeutische benadering van patiënten met hypernatriëmie zou moeten bestaan uit de volgende zes stappen:

1. Bepaal of er sprake is van bedreigingen voor de patiënt

Vraag 1: is het acuut of is het chronisch?

Bij acute hypernatriëmie hebben de hersenen geen tijd gehad om zich aan te passen aan de hypertone omgeving. Er bestaat daarom het risico op krimp van de hersenen en uiteindelijk cerebrale bloedingen. Hoewel het niet duidelijk is wanneer deze aanpassing voltooid is, wordt geschat dat het tenminste 48 uur duurt voordat de hersencellen voldoende osmolen hebben geïncorporeerd om tot een nieuwe balans te komen. De meeste patiënten met hypernatriëmie presenteren zich op de spoedeisende hulp en het tijdsverloop is vaak onduidelijk. Tenzij de patiënt ernstige symptomen heeft en een verhaal dat compatibel is met acuut ontstane hypertoniciteit, lijkt het raadzaam de hypernatriëmie als chronisch te beschouwen. Bij acute, symptomatische, hypernatriëmie moet de serum osmolaliteit snel omlaag gebracht worden om cerebrale complicaties te voorkomen. Echter bij chronische hypernatriëmie kan te snelle verlaging van de osmolaliteit leiden tot hersenoedeem.

Vraag 2: is er sprake van (ernstige) hypovolemie?

Vaak gaat het watertekort samen met het verlies van natrium- en kaliumzouten, met ware volumedepletie tot gevolg. De serum osmolaliteit geeft alleen een schatting van de hoeveelheid water die is verloren in relatie tot de hoeveelheid elektrolyten in het lichaam, maar zal geen indicatie geven van de hoeveelheid 'isotone vloeistoffen' die is verloren.

Vraag 3: wat is de oorzaak van de hypertoniciteit?

Een belangrijk onderscheid zou moeten zijn of er sprake is van een natriumtoename (vrijwel alleen bij patiënten die opgenomen zijn) of dat er sprake is van netto waterverlies (bijna altijd). Indien er sprake is van een toename van de hoeveelheid natrium in het lichaam en de patiënt overvuld is, zou

behandeling met grote hoeveelheden hypotone vloeistof leiden tot longoedeem. In zulke patiënten moet natriurese worden geïnduceerd met behulp van lisdiuretica (met wat vocht, bijv. glucose infuus). Bij patiënten met een hypernatriëmie als gevolg van waterverlies moet de urineproductie worden gemeten om te bepalen of er sprake is van (persisterende) polyurie. Omdat de fysiologisch verwachte urineproductie laag is, wordt in deze patiënten polyurie gedefinieerd als een urineproductie meer dan 30 ml per uur (arbitraire grens in de literatuur). Het is belangrijk om de aanwezigheid van andere osmolen dan natrium te onderzoeken. Dit geldt in het bijzonder voor glucose.

2. Corrigeer zo nodig de volumedepletie

Als een patiënt zich presenteert met hypovolemische shock, bestaat de eerste stap uit behandeling met isotone vloeistoffen, zoals natrium 0,9 %, om het extracellulaire volume te herstellen. Het doel van deze behandeling is de weefselperfusie te herstellen. Omdat deze 'isotone' vloeistof relatief hypotoon is ten opzichte van de patiënt, zal deze, afhankelijk van het volume en de samenstelling van de urine, leiden tot een lichte verlaging van de serum osmolaliteit. Zodra de circulatie is hersteld, kunnen hypotonere vloeistoffen worden toegediend.

3. Bepaal de gewenste verlaging van de natriumconcentratie

Bij symptomatische patiënten is het eerste doel een watershift naar de hersenen te bewerkstelligen, door middel van verlaging van de serum osmolaliteit. De serum natriumconcentratie moet dan met 1-2 mmol/l per uur worden verlaagd tot de symptomen verdwijnen. Hoewel er geen gecontroleerde studies zijn, lijkt bij asymptomatische patiënten de maximale correctiesnelheid rond de 8 mmol/l/dag te liggen, vergelijkbaar met hyponatriëmie.

4. Start behandeling om die verlaging te bereiken

Om te schatten hoeveel water is verloren kan het watertekort worden berekend:

$$\text{Watertekort} = 0,6 \times \text{lean body mass weight} \times ((\text{serum } [\text{Na}^+]/140) - 1)$$

NB *Lean body mass weight* voor mannen: $(1,1 \times \text{gewicht}) - 128$; voor vrouwen: $(1,07 \times \text{gewicht}) - 148$

Met deze formule wordt een schatting gemaakt van de hoeveelheid water die nodig is om de serum natriumconcentratie terug te brengen tot 140 mmol/l. Hierna moet een periode worden bepaald waarin deze hoeveelheid water wordt toegediend.

Het effect dat een liter van een bepaald infusaat zal hebben op de serum natriumconcentratie kan worden berekend met behulp van de onderstaande formule van Adrogué [[Adrogué, 2000](#)]. Omdat zowel de natrium- als kaliumhoeveelheden in het infuus invloed hebben op de serum toniciteit, moeten beiden worden meegenomen in de berekening:

$$\text{Verandering in serum } \text{Na}^+ = \frac{\text{infuus } [\text{Na}^+ + \text{K}^+] - \text{serum } \text{Na}^+}{\text{totaal lichaamswater} + 1}$$

Bij beide benaderingen moet een schatting gemaakt worden van de totale hoeveelheid lichaamswater. In de regel wordt de hoeveelheid lichaamswater geschat als 60% van het lean body weight. Dit lijkt echter geen waarschijnlijke aanname bij patiënten met ernstige waterdepletie. Bij gedehydrateerde en/of oudere patiënten kan het percentage water aanzienlijk lager zijn, tot wel 40% van de lean body weight. Bij het gebruik van de bovenstaande formules bestaat dan ook het gevaar het watertekort te overschatten, met het risico van overcorrectie. Bovendien zijn beide benaderingen gebaseerd op waterverlies en corrigeren ze niet voor water dat is verloren samen met elektrolyten. Ook wordt bij deze schattingen niet gecorrigeerd voor doorgaand (renaal) waterverlies. Met de hulp van de toniciteitsbalans kunnen zowel de input als de output van natrium, kalium en water worden meegenomen. Ook deze benadering geeft echter geen voorspelling van het beloop van de urinehoeveelheid en samenstelling.

5. Stop doorgaand renaal waterverlies

De fysiologische reactie op hypertoniciteit is het verhogen van de afgifte van vasopressine door de hypofyse, waardoor de urine osmolaliteit toe zal nemen en het urinevolume af zal nemen. Bij patiënten met polyurie (diurese > 30-40 ml/uur, arbitrair) moet worden bepaald of er sprake is van een waterdiurese (urine osmolaliteit < serum osmolaliteit) of een osmotische diurese (urine osmolaliteit > serum osmolaliteit). Bij patiënten met een waterdiurese kan vasopressine worden gegeven in de vorm van dDAVP (2 µg), om een mogelijke vasopressinedeficiëntie te corrigeren. Indien dDAVP de urineproductie niet vermindert kan er sprake zijn van nefrogene diabetes insipidus. Bij patiënten met een osmotische diurese moeten de verantwoordelijke osmolen worden opgespoord. Dit zijn vaak glucose of ureum.

6. Controleer de voortgang frequent

Het berekenen van de correctiesnelheid, hoe zorgvuldig ook uitgevoerd, geeft slechts een beginpunt van de behandeling en blijkt vaak onjuist. Veel van de bovengenoemde valkuilen in de berekening beperken het vermogen van, zelfs de beste, formules om de reactie op een behandeling te voorspellen. Dit is in het bijzonder het geval op de intensive care, waar het verschil tussen voorspelde en gemeten natriumconcentraties in sommige patiënten 15 mmol/l bedroeg [Lindner, 2008]. Dit betekent dat de effectiviteit van de ingestelde behandeling altijd nauwlettend moet worden vervolgd (met herhalingsmetingen elke 2 tot 4 uur) en dat de behandeling moet worden aangepast aan de gemeten serum natriumconcentraties.

Zie ook [evidence rapport hypernatriëmie behandeling en correctiesnelheid](#)

Behandeling in specifieke situaties

Hypernatriëmie bij diabetes mellitus

Bij patiënten met diabetes mellitus leidt hyperglycemie tot een verplaatsing van water van het intracellulaire naar het extracellulaire compartiment. Deze verdunning heeft aanvankelijk een verlaging van de serum natriumconcentratie tot gevolg. Omdat de hyperglycemie zal leiden tot een osmotische diurese wordt water verloren in de urine en zal de serum concentratie vervolgens stijgen. Bij deze patiënten zijn zowel glucose als natrium effectieve osmolen. Zodra de hyperglycemie wordt gecorrigeerd, zal de serum natriumconcentratie stijgen, omdat water teruggaat naar het intracellulaire compartiment. In dit geval moet met regelmatige intervallen de effectieve osmolaliteit worden berekend om te voorkomen dat er een te grote daling optreedt van de effectieve osmolaliteit, met hersenoedeem tot gevolg. Dit risico lijkt met name kinderen te betreffen, waarbij de hersenen relatief groot zijn ten opzichte van de schedel [Hoorn, 2007].

Hypernatriëmie op de intensive care

Bij patiënten op de intensive care kan waterverlies op tal van manieren optreden en is de meest voor de hand liggende behandeling het toedienen van water [Sterns, 1999]. Echter, omdat bij veel patiënten sprake is van hypervolemische hypernatriëmie, moet bij deze patiënten het overtollige natrium worden verwijderd met behulp van (lis)diuretica. Bij patiënten met acute nierinsufficiëntie en hypernatriëmie kan continue nierfunctie vervangende therapie, zoals continue venoveneuze hemofiltratie, worden gebruikt om de hypertoniciteit te corrigeren [Ostermann, 2010].

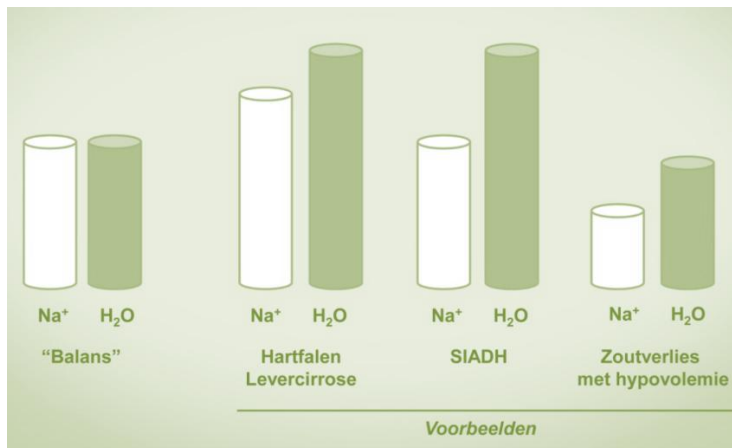
Alarmering in het ziekenhuis

Bij een eerste waarneming van natrium > 150 mmol/l dient het laboratorium dit mondeling (telefonisch) aan de behandelend arts te melden.

Hyponatriëmie

Definitie en epidemiologie

Hyponatriëmie wordt gedefinieerd als een serum natriumconcentratie < 135 mmol/l en is de meest voorkomende elektrolytstoornis [Adrogué, 2000]. Hoewel de serum natriumconcentratie gemeten wordt, is hyponatriëmie vooral een stoornis van de waterbalans [Hoorn, 2008]. Dat wil zeggen dat er bij hyponatriëmie altijd *relatief* meer water dan natrium aanwezig is. Omdat het om een verhouding gaat, zijn er verschillende combinaties tussen de natrium- en waterbalans mogelijk, waarbij de patiënt hypovolemisch, normovolemisch of hypervolemisch kan zijn (zie **figuur 1**).



Figuur 1: Mogelijke verhoudingen tussen de water- en zoutbalans in hyponatriëmie

Er zijn verschillende classificaties van hyponatriëmie mogelijk (zie **tabel 1**). Deze classificaties sluiten elkaar niet uit. Zo heeft een patiënt met primaire polydipsie die zich met insulden op de spoedeisende hulp presenteert bij een serum natrium van 115 mmol/l waarschijnlijk een ernstige, acute, symptomatische en hypotone hyponatriëmie waarbij hij licht hypervolemisch zal zijn. Daarentegen heeft een patiënt met eind-stadium hartfalen en een serum natrium van 130 mmol/l waarschijnlijk een milde, chronische en asymptomatische hyponatriëmie waarbij hij hypervolemisch zal zijn.

Tabel 1: Classificaties van hyponatriëmie

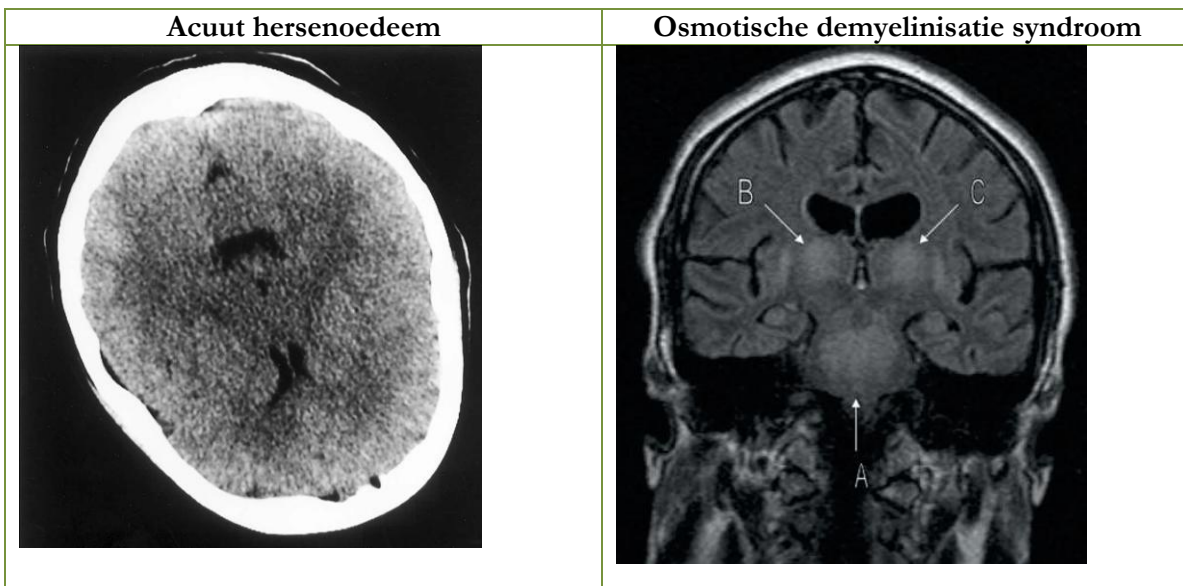
Classificatie	Criteria	Commentaar
Mild vs. Ernstig	Absolute serum natrium (afkappunt verschilt en varieert tussen 110–125 mmol/l)	De ernst van de hyponatriëmie correleert vaak niet met de symptomen
Acuut vs. Chronisch	Tijd van ontstaan (arbitraire grens 48 uur)	Tijd van ontstaan is vaak onbekend (bijv. bij presentatie op SEH)
Symptomatisch vs. Asymptomatisch	Aan- of afwezigheid van symptomen	Zowel acute als chronische hyponatriëmie kunnen symptomen veroorzaken; symptomen kunnen subtiel zijn
Hypotone, isotone, hypertone hyponatriëmie	Serum osmolaliteit (normaal 275–295 mOsm/kg)	Nuttig voor diagnostiek en therapie
Hypovolemische, normovolemische, hypervolemische hyponatriëmie	Volumestatus	Klinische beoordeling van de volumestatus heeft een beperkte sensitiviteit en specificiteit

Zie ook [evidence rapport hyponatriëmie epidemiologie](#)

Waarom is hyponatriëmie belangrijk?

Neurologische complicaties:

Hoewel zeldzaam, kan hyponatriëmie twee ernstige neurologische beelden veroorzaken, die permanente hersenschade of zelfs overlijden kunnen veroorzaken. Deze beelden zijn **acuut hersenoedeem** en het **osmotische demyelinisatie syndroom** [Arieff, 1986; Sterns, 1986] (zie **figuur 2**). Acute hyponatriëmie kan hersenoedeem veroorzaken als in korte tijd (< 48 uur) de extracellulaire vloeistof hypo-osmolair (hypotoon) wordt. Omdat de intracellulaire osmolaliteit hoger is, verplaatst water de cel in. Hoewel deze celzwellung overal optreedt, veroorzaakt hersenoedeem problemen, omdat de ruimte om uit te zetten voor de hersenen beperkt wordt door de schedel. Als de hyponatriëmie chronisch is (> 48 uur), passen cellen zich aan hun hypo-osmolaire omgeving aan door het uitscheiden van kalium en intracellulaire osmolyten, zoals taurine. In die situatie kan juist te snelle correctie schadelijk zijn, omdat dit het osmotische demyelinisatie syndroom kan veroorzaken. Het osmotische demyelinisatie syndroom wordt in de neurologische literatuur ook centrale pontiene myelinolysis genoemd, hoewel de afwijkingen ook buiten de pons kunnen voorkomen. **Figuur 2** laat de CT- en MRI-scan zien van respectievelijk een patiënt met acuut hersenoedeem door desmopressine-geïnduceerde hyponatriëmie (serum natrium 111 mmol/l) en een patiënt met het osmotische demyelinisatie syndroom door te snelle correctie van chronische hyponatriëmie (14 mmol/l in 18 uur; A verwijst naar de pons, B en C naar de basale ganglia) [Schreiber, 2004; Abbott, 2005]. Behalve deze twee ernstige neurologische beelden, verhoogt zelfs een milde chronische hyponatriëmie de kans op vallen en leidt deze tot concentratiestoornissen [Renneboog, 2006]. Ook lijkt chronische hyponatriëmie een effect op bot te hebben met een grotere kans op osteoporose en fracturen [Verbalis, 2010; Hoorn 2011].



Figuur 2. CT- en MRI-scan van patiënt met acuut hersenoedeem en een patiënt met het osmotische demyelinisatie syndroom

Tabel 2 laat de risicogroepen zien voor hersenoedeem en het osmotische demyelinisatie syndroom (let op: een aantal groepen heeft een risico voor beide beelden!) [Lauriat, 1997].

Tabel 2. Patiënten met hyponatriëmie en een risico op neurologische complicaties

Acuut hersenoedeem	Osmotisch demyelinisatie syndroom
<i>Hyponatriëmie bij:</i> Postoperatieve pre-menopauzale vrouwen Oudere vrouwen met thiazidegebruik Kinderen	<i>Hyponatriëmie bij:</i> Alcoholisten Oudere vrouwen met thiazide gebruik Ondervoede patiënten

Patiënten met psychogene polydipsie Hypoxemische patiënten	Hypokaliëmische patiënten Hypoxemische patiënten
---	---

Zie ook [evidence rapport hyponatriëmie hersenoedeem](#)

Zie ook [evidence rapport hyponatriëmie demyelinisatie](#)

Associatie met mortaliteit:

In vrijwel alle cohortstudies is hyponatriëmie sterk geassocieerd met mortaliteit [[Anderson, 1985](#); [Clayton, 2006](#); [Gill, 2006](#); [Hoorn, 2006](#); [Waikar, 2011](#); [Wald, 2010](#)]. De vraag blijft of dit een afspiegeling van de ernst van de onderliggende ziekte is, of dat hyponatriëmie ook zelf aan deze uitkomsten bijdraagt [[Hoorn, 2011](#)]. Alleen een gerandomiseerde studie zou eventuele causaliteit kunnen onderzoeken, maar is nooit verricht. Wel is er een aantal studies waarbij hyponatriëmie als onafhankelijke voorspeller voor mortaliteit gevonden werd, zelfs wanneer er voor co-morbiditeit of medicatie gecorrigeerd werd [[Waikar, 2011](#); [Wald, 2010](#)]. In een aantal ziektebeelden is de ontwikkeling van hyponatriëmie ook geassocieerd met mortaliteit, waaronder hartfalen en levercirrose, maar ook pulmonale hypertensie en longembolie [[Gheorghide, 2007](#); [Heuman, 2004](#); [Forfia, 2008](#); [Scherz, 2010](#)].

Eerste manifestatie van onderliggende ziekte:

Hyponatriëmie kan een eerste manifestatie van onderliggende ziekte zijn. Voorbeelden hiervan zijn hyponatriëmie door SIADH secundair aan maligniteiten of infecties, of geïsoleerde hyponatriëmie bij primaire bijnierinsufficiëntie [[Hoorn, 2011](#); [Renneboog, 2008](#); [Hoek, 2009](#)].

Suboptimale diagnostiek en therapie geven slechtere uitkomsten:

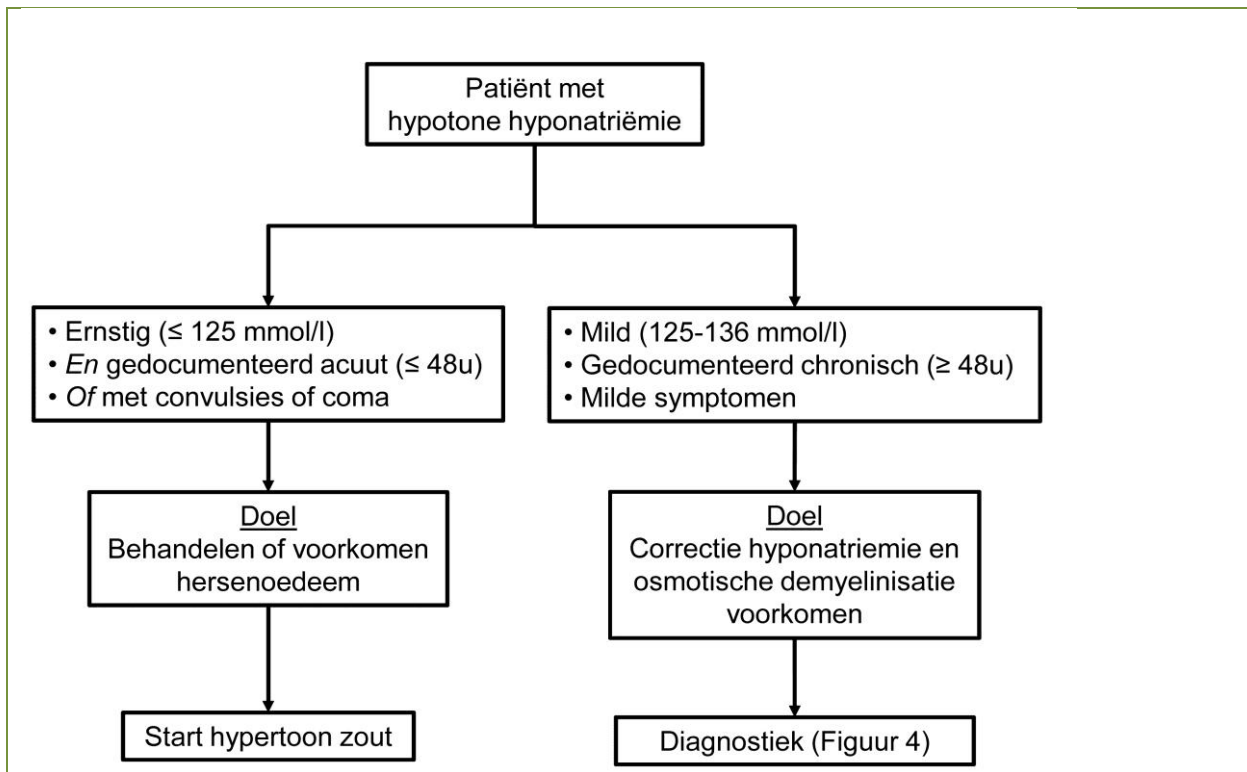
Helaas heeft een aantal studies laten zien dat niet alleen de huidige diagnostiek en therapie van hyponatriëmie vaak suboptimaal is, maar dat dit zich ook vertaalt in slechtere uitkomsten [[Clayton, 2006](#); [Hoorn, 2006](#); [Adrogué, 2005](#)]. Hier is dus een duidelijke rol voor de internist weggelegd, vooral ook in de consultatieve sfeer.

Kardinale vragen

1. Is er sprake van acute hyponatriëmie en daarom een indicatie voor onmiddellijke behandeling (**Figuur 3**)?
2. Wat is de serum osmolaliteit (is er een hypotone, isotone of hypertone hyponatriëmie, zie ook **Figuur 4**)?
3. Is er een antidiuretisch effect (urine osmolaliteit > 100 mOsm/kg maar meestal urine > serum osmolaliteit)?
4. Waarom is er een antidiuretisch effect (zie **Tabel 3**)?

Tabel 3. Redenen voor een (te hoog of te langdurig) antidiuretisch effect

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Activering van baroreceptoren door ernstige hypovolemie of een laag effectief circulerend bloedvolume (bijv. hartfalen) met daardoor afgifte van ADH 2. Stimulatie van centrale osmoreceptoren waardoor afgifte van ADH (bijv. door geneesmiddelen of specifieke stimuli zoals pijn en misselijkheid) 3. Ectopische productie van ADH (bijv. door kleincellig longcarcinoom) 4. Versterking van het effect van ADH op de nier (bijv. door geneesmiddelen) 5. Erfelijke, activerende mutatie van de receptor voor ADH, de vasopressine-2 receptor (<i>nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis</i>). |
|--|

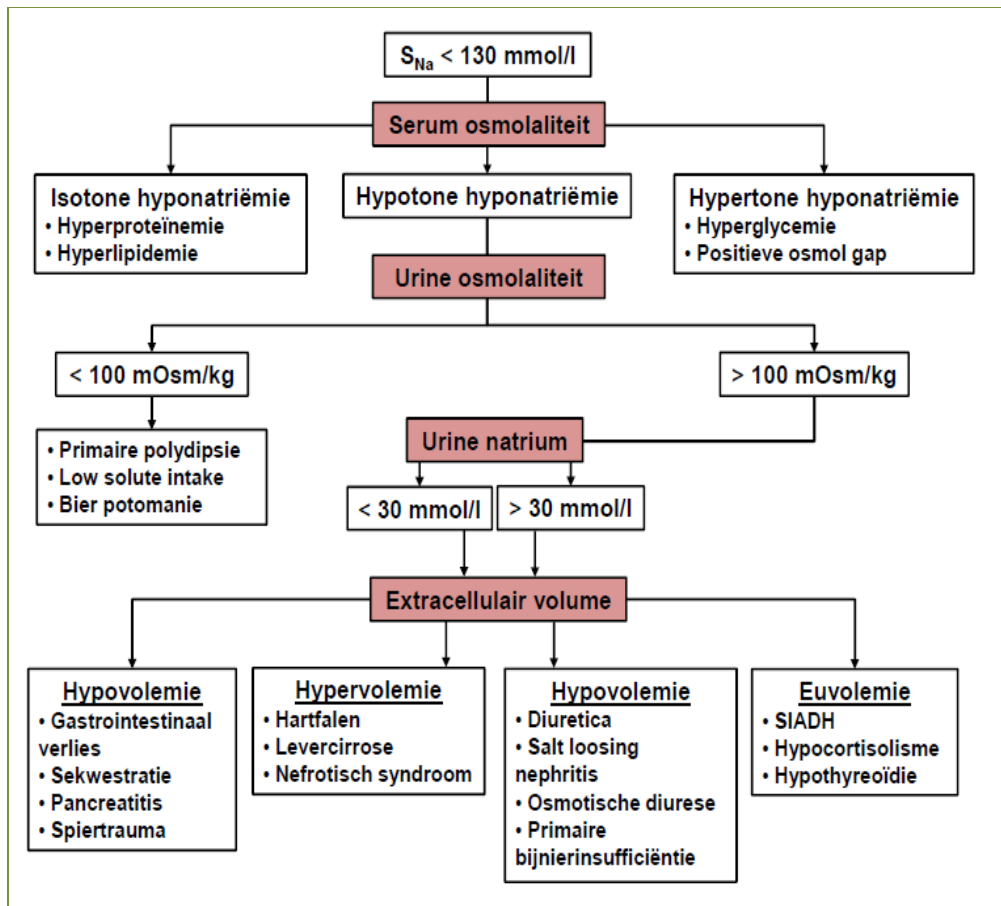


Figuur 3. Beslisboom voor onderscheid acute hyponatriëmie

Diagnostiek

In **Figuur 4** wordt een aanbevolen en klinisch getest diagnostisch algoritme voor hyponatriëmie getoond, waarbij de oorzaken van hyponatriëmie in zes groepen verdeeld worden op basis van serum osmolaliteit, urine osmolaliteit, urine natrium en klinische beoordeling van de volumestatus [Fenske, 2011]. Hoewel de volumestatus bij iedere patiënt met hyponatriëmie beoordeeld moet worden, moet men beducht zijn op een lage sensitiviteit en specificiteit, vooral in het onderscheid tussen hypovolemie en euvolemie [Chung, 1987; McGee, 1999].

Omdat hyponatriëmie zo frequent voorkomt, kan soms bij milde vormen (meestal serum natrium > 130 mmol/l) besloten worden om geen aanvullende diagnostiek te verrichten. Dit geldt vooral als er een duidelijke oorzaak is (hyperglycemie, post-operatief) en als de hyponatriëmie waarschijnlijk voorbijgaand is. In alle andere situaties vereist hyponatriëmie aanvullende diagnostiek. Uit **Figuur 4** blijkt dat voor de differentiële diagnostiek van hyponatriëmie in die gevallen tenminste de serum osmolaliteit, urine osmolaliteit en het urine natrium bepaald moeten worden. De werkgroep adviseert naast deze bepalingen een aantal extra bepalingen, waarbij een onderscheid gemaakt wordt tussen bepalingen die *altijd* en *in bepaalde situaties* bepaald zouden moeten worden (zie **Tabel 4**).



Figuur 4: Diagnostisch algoritme voor hyponatriëmie [gebaseerd op [Fenske, 2011](#)]

Tabel 4. Laboratoriumonderzoek bij hyponatriëmie

Te bepalen in alle patiënten met klinisch relevante hyponatriëmie	Bepalingen die in bepaalde situaties nuttig kunnen zijn
Serum glucose Serum kalium Serum creatinine Serum osmolaliteit Urine natrium Urine kalium Urine osmolaliteit	Fractionele natrium excretie Serum urinezuur of fractionele urinezuur excretie Serum ureum of fractionele ureum excretie Urine chloor Cortisol of Synacthen test TSH met vrij T4 Soortelijk gewicht urine

Hieronder staat uitgelegd wat de waarde is van de in de tabel opgenomen parameters.

- *Serum glucose*: om een hyperglycemie-geïnduceerde hyponatriëmie te diagnosticeren. Voor elke 10 mmol/l stijging in serum glucose, daalt het serum natrium ongeveer 3 mmol/l.
- *Serum kalium*: hyponatriëmie met hypokaliëmie kan voorkomen bij diuretica-gebruik (met name thiazide diuretica), terwijl hyponatriëmie met hyperkaliëmie kan optreden bij primaire bijnierinsufficiëntie of ook bij diuretica (vooral spironolacton).
- *Serum creatinine*: bij ernstige nierinsufficiëntie kan ook de vrije waterklaring gestoord zijn en ontstaat er sneller een hyponatriëmie vooral bij onvoldoende vochtbeperking.
- *Serum osmolaliteit*: differentieert tussen hypotone, isotone en hypertone hyponatriëmie (Zie [Tabel 1](#)).
- *Urine natrium*: een laag urine natrium (< 30 mmol/l) kan wijzen op hypovolemie of een laag effectief arterieel bloedvolume (bijv. hartfalen of levercirrose). Let op: het urine natrium moet

altijd in de klinische context geïnterpreteerd worden. Zo kan het urine natrium ook laag zijn bij een zoutarm dieet of na het staken van diuretica (post-diuretica zoutretentie). Zie voor de interpretatie van urine natrium en urine osmolaliteit in een patiënt met hyponatriëmie ook **Tabel 5**.

- *Urine osmolaliteit*: is een 'biologische maat' voor de mate van antidiuretische activiteit. Zie voor de interpretatie van urine natrium en urine osmolaliteit in een patiënt met hyponatriëmie ook **Tabel 5**.
- *Fractionele natriumexcretie (FE_{Na})*: Formule waarin de natriumexcretie verdisconteert wordt voor de nierfunctie en uitgedrukt wordt als een percentage. Een $FE_{Na} < 1\%$ suggereert een pre-renale oorzaak, terwijl een $FE_{Na} > 1\%$ een renale oorzaak suggereert. De FE_{Na} is vooral nuttig bij een gestoorde nierfunctie.
NB Zie voor berekening en referentiewaarden fractionele excretie: [Decaux, 2008](#).
- *Serum urinezuur en serum ureum of fractionele urinezuur- of ureumexcretie*: Een laag serum urinezuur of serum ureum en een hoge fractionele urinezuur- of ureumexcretie zijn ondersteunende criteria voor SIADH (Zie ook **Tabel 6**). Door de lichte hypervolemie tijdens SIADH en mogelijk ook door een rechtstreeks effect van ADH worden urinezuur en ureum minder teruggeresorbeerd in de tubulus van de nier [[Decaux, 1996](#)]. Hierdoor vindt *meer* excretie via de urine plaats met als gevolg een *lagere* concentratie in het serum.
- *Urine chloor*: Wanneer er tijdens hyponatriëmie renaal verlies van natrium zonder chloor is (zoals bijvoorbeeld bij braken) kan het urine chloor gebruikt worden als parameter voor hypovolemie.
- *Cortisol of Synacthen test*: Kunnen worden gebruikt om een bijnierinsufficiëntie uit te sluiten, waarbij een random cortisol soms moeilijk te interpreteren is en waarden tussen de 100 en 500 nmol/l een bijnierinsufficiëntie niet uitsluiten [[Smith, 2004](#)]. Een Synacthen test is conclusiever, maar kan alleen gebruikt worden om een primaire bijnierinsufficiënte uit te sluiten.
- *TSH met vrij T4*: Om te onderzoeken of sprake is van een hypothyreoïdie als oorzaak van hyponatriëmie. Hoewel genoemd in ieder tekstboek, lijkt hypothyreoïdie in de praktijk een weinig frequente oorzaak van hyponatriëmie [[Warner, 2006](#)].

Tabel 5. Interpretatie urine natrium en urine osmolaliteit in een patiënt met hyponatriëmie

Urine natrium	Urine osmolaliteit	Voorbeelden
< 30 mmol/l	≥ 100 mOsm/kg	Hypovolemie met extra-renaal zoutverlies Laag effectief arterieel bloedvolume (hartfalen, lever cirrose, nefrotisch syndroom) SIADH met natriumbepert dieet Post-diuretica
< 30 mmol/l	< 100 mOsm/kg	Primaire polydipsie 'Tea and toast' hyponatriëmie Waterdiurese tijdens behandeling hyponatriëmie
≥ 30 mmol/l	≥ 100 mOsm/kg	SIADH Diuretica Bijnierinsufficiëntie Renaal of cerebraal zoutverlies Salt-losing nefropathie Chronische nierinsufficiëntie

Zie ook [evidence rapport hyponatriëmie diagnose](#)

Oorzaken

Acute hyponatriëmie

- In principe kunnen alle hieronder genoemde oorzaken van hypotone hyponatriëmie acute hyponatriëmie veroorzaken als er een snelle daling van het serum natrium optreedt (meestal ≤ 125 mmol/l in ≤ 48 uur).
- Toch laten case series uit de literatuur een aantal oorzaken zien, waarbij acute hyponatriëmie vaker optreedt, namelijk postoperatief, bij primaire polydipsie en bij het gebruik van XTC, desmopressine, oxytocine of thiazide diuretica [[Arieff, 1986](#); [Hsu, 2005](#)].
- In vrijwel alle beschreven casus was sprake van forse waterinname of watertoediening (bijv. als hypotoon infuus) in combinatie met een stimulus voor de afgifte van ADH.

Pseudohyponatriëmie

- Pseudohyponatriëmie is een laboratoriumartefact.
- Pseudohyponatriëmie bestaat nog steeds, omdat alle veneuze monsters in het laboratorium een verdunningsstap ondergaan waarbij uitgegaan wordt van een vaste verdeling tussen de waterige en solide fractie van het serum [[Turchin, 2003](#)].
- Voorbeelden waarbij deze verdeling gestoord kan zijn, zijn: verhoogd totaal eiwit (bijv. multipel myeloom), hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie [[Lai, 2009](#)].
- De manier om een pseudohyponatriëmie te detecteren is het vinden van een *normale* serum osmolaliteit bij een verlaagd serum natrium *zonder* dat andere osmolen de relatief te hoge serum osmolaliteit veroorzaken (bijv. ureum, glucose).
- Omdat een directe meting via een bloedgasmeter *geén* verdunningsstap hanteert, is dit een tweede methode om pseudohyponatriëmie te detecteren.

Hyperglycemie-geïnduceerde hyponatriëmie

- Hyperglycemie-geïnduceerde hyponatriëmie is *niet* hetzelfde als pseudohyponatriëmie.
- Bij hyperglycemie-geïnduceerde hyponatriëmie werkt glucose als effectieve osmol. De gemeten serum osmolaliteit is daarom ook hoger en deze vorm van hyponatriëmie is dus vaak isotoon of zelfs hypertoon.
- Glucose trekt water vanuit het intracellulaire compartiment aan en geeft een ‘verdunningshyponatriëmie’. Het is daarom anders dan hypotone hyponatriëmie, omdat er geen gevaar voor celzwellen en dus hersenoedeem bestaat.
- De daling in serum natrium bij een bepaalde mate van hyperglycemie is te schatten. Grofweg daalt het serum natrium 3 mmol/l voor elke 10 mmol/l stijging in serum glucose [[Hillier, 1999](#)]. Dit betekent dat bij patiënten die zich met onregelde diabetes mellitus presenteren, de hyponatriëmie soms volledig aan de hyperglycemie kan worden toegeschreven en dus geen specifieke behandeling behoeft anders dan insuline en rehydratie (bijvoorbeeld: hyperglycemie van 50 mmol/l kan een bijkomende hyponatriëmie van 125 mmol/l volledig verklaren).
- Wel is het belangrijk om tijdens de behandeling van onregelde diabetes mellitus regelmatig de ‘effectieve’ osmolaliteit te berekenen ($[2 \times \text{serum natrium}] + \text{serum glucose}$). Deze waarde zou niet te snel mogen dalen (< 10 mOsm/kg per 2–3 uur). Een te snelle daling betekent namelijk alsnog celzwellen met het risico op hersenoedeem [[Haringhuizen, 2010](#); [Hoorn, 2007](#); [Hoorn, 2010](#)].

Diuretica

- Diureticagebruik vormt één van de meest voorkomende oorzaken van hyponatriëmie.

- Hyponatriëmie wordt vooral veroorzaakt door thiazide diuretica en, in mindere mate, door mineralocorticoïd-receptor antagonisten zoals spironolacton of eplerenon [Sonnenblick, 1993]. Lisdiuretica alleen veroorzaken nauwelijks tot nooit hyponatriëmie en kunnen zelfs als behandeling voor hyponatriëmie bij SIADH gebruikt worden (zie *Therapie*) [Decaux, 2001].
- De pathofysiologie van thiazide-geïnduceerde hyponatriëmie blijft onvolledig begrepen. De oorspronkelijke gedachte was dat renaal zoutverlies hypovolemie veroorzaakt met daardoor ADH-afgifte met waterretentie. Friedman *et al.* lieten echter zien dat patiënten tijdens thiazide-geïnduceerde hyponatriëmie aankomen en dat er dus sprake lijkt te zijn van stimulatie van waterinname en/of waterretentie [Friedman, 1989]. Het is onbekend of dit veroorzaakt wordt door meer ADH-afgifte door de hypofyse of juist door rechtstreeks effect op de nier.
- Het is belangrijk om bij de overweging diuretica-geïnduceerde hyponatriëmie goed te kijken naar ‘verborgen’ diuretica in combinatiepreparaten zoals bijvoorbeeld hydrochloorthiazide in Hyzaar® of indapamide in Coversyl Plus®.
- Het is belangrijk dat ook bij patiënten met diureticagebruik andere oorzaken van hyponatriëmie kunnen spelen, zoals SIADH. Een recente studie suggereert dat een fractionele urinezuurexcretie > 13% in patiënten met diureticagebruik, pleit voor een (bijkomende) SIADH [Fenske, 2008].

Syndroom of Inappropriate ADH secretie (SIADH)

- In SIADH wordt de afgifte van ADH als ‘inappropriate’ beschouwd, omdat noch hypertoniciteit noch hypovolemie de ADH afgifte veroorzaakt.
- De diagnose SIADH mag pas worden gesteld als aan een aantal criteria is voldaan (zie *tabel 6*) [Ellison, 2007; Schwartz, 1957]. Het is daarmee in zekere zin een diagnose *per exclusionem*.

Tabel 6: Criteria voor SIADH

Essentiële criteria	Ondersteunende criteria
<ul style="list-style-type: none"> • Verlaagde effectieve serum osmolaliteit (< 270 mOsm/kg) • Urine osmolaliteit > 100 mOsm/kg tijdens hypotoniciteit • Euvolemie • Urine natrium > 30 mmol/l bij normale inname van natrium in dieet • Afwezigheid van bijnier-, schildklier-, hypofyse-, of nierinsufficiëntie of diuretica gebruik 	<ul style="list-style-type: none"> • Serum urinezuur < 0,24 mmol/l • Serum ureum < 3,6 mmol/l • Geen stijging serum natrium na toediening van 0,9% NaCl (bijv. 2 liter per dag). • Fractionele natriumexcretie > 1%; fractionele ureumexcretie > 55% • Correctie hyponatriëmie door vochtbeperking • Hoog serum vasopressine in relatie tot de serum osmolaliteit • Gestoorde waterbelastingstest (< 80% excretie van 20 ml water/kg lichaamsgewicht gedurende een periode van 4 uur en/of onvermogen de urine te verdunnen tot een urine osmolaliteit < 100 mOsm/kg)

- De oorzaken van SIADH zijn in vijf groepen te verdelen: maligniteiten, longziekten, neurologische ziekten, medicamenteuze en overige oorzaken (zie *tabel 7*). Het verdient aanbeveling om *tabel 7* te raadplegen bij verdenking op SIADH om na te gaan of de patiënt één van de aandoeningen heeft of één van de medicijnen gebruikt die hier vermeld staan.
- Bij SIADH van onbekende oorzaak lijkt een X-thorax en echo abdomen gerechtvaardigd als aanvullende diagnostiek. Indien dit niets oplevert zou, afhankelijk van de kliniek, uitgebreidere beeldvormende diagnostiek d.m.v. bijvoorbeeld CT- of zelfs PET-scan overwogen kunnen worden [Hoorn, 2011].

Tabel 7: Oorzaken van SIADH (combinaties van verschillende oorzaken komen voor)

Maligniteiten	Longziekten	Neurologische ziekten	Geneesmiddelen	Overig
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoom <ul style="list-style-type: none"> - Long (kleincellig, mesothelioom) - Orofarynx - Gastro-intestinaal (maag, duodenum, pancreas) - Urogenitaal (ureter, blaas, prostaat, endometrium) - Endocrien thymoom • Lymfoom • Sarcoom <ul style="list-style-type: none"> - Ewing sarcoma • Esthesio-neuroblastoom 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecties <ul style="list-style-type: none"> - Bacteriële pneumonie - Virale pneumonie - Long abces - Tuberculose - Aspergillose • Astma • Cystic fibrosis • Respiratoire insufficiëntie met positieve drukbeademing 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecties <ul style="list-style-type: none"> - Encefalitis - Meningitis - Hersenabces - Rocky Mountain spotted fever - AIDS - Malaria • Bloedingen en massa's <ul style="list-style-type: none"> - Subduraal hematoom - Subarachnoidale bloeding - CVA - Hersentumoren - Neurotrauma - Hydrocefalus - Caverneuze sinus trombose • Overig <ul style="list-style-type: none"> - Multipele sclerose - Guillan-Barré syndroom - Shy-Drager syndroom - Delirium tremens - Acute intermitterende porfyrie 	<ul style="list-style-type: none"> • Geneesmiddelen die de afgifte of werking van ADH stimuleren <ul style="list-style-type: none"> - Chlorpropramide - SSRIs - TCAs - Clofibraat - Carbamazepine - Vincristine - Nicotine - Antipsychotica - Ifosfamide - Cyclofosfamide - NSAIDs - MDMA ('XTC') • ADH analoga <ul style="list-style-type: none"> - Desmopressine - Oxytocine - Vasopressine 	<ul style="list-style-type: none"> • Erfelijk (activerende mutatie van de vasopressine V2 receptor) • Idiopathisch • Voorbijgaand <ul style="list-style-type: none"> - Exercise-associated hyponatremia - Anesthesie - Misselijkheid - Pijn - Stress

Endocriene oorzaken van hyponatriëmie: bijnierinsufficiëntie en hypothyreoïdie

- Endocriene oorzaken van hyponatriëmie bestaan uit primaire en secundaire bijnierinsufficiëntie en hypothyreoïdie.
- Er is een belangrijk verschil tussen hyponatriëmie door primaire en door secundaire bijnierinsufficiëntie. Bij secundaire bijnierinsufficiëntie zorgt het hypocortisolisme voor een toename van centrale ADH-afgifte (cortisol onderdrukt ADH normaal gesproken). Deze vorm van hyponatriëmie lijkt dus sterk op SIADH, zij het dat er een andere therapie geïndiceerd is (glucocorticoïden). Bij primaire bijnierinsufficiëntie is er behalve hypocortisolisme ook renaal zoutverlies door een tekort aan mineralocorticoïden. De ADH-afgifte zal in primaire bijnierinsufficiëntie dus zowel door hypocortisolisme als door hypovolemie worden gestimuleerd.
- Hoewel primaire bijnierinsufficiëntie vaak met bijkomende verschijnselen gepaard gaat zoals orthostatische hypotensie, hyperkaliëmie, metabole acidose en hyperpigmentatie, kan een geïsoleerde hyponatriëmie een eerste en enige uiting zijn [Soule, 1999]. Er is veel casuïstiek waarbij deze patiënten als SIADH werden geclassificeerd, terwijl vochtberking als therapie gevaarlijk kan zijn in patiënten met primaire bijnierinsufficiëntie [Hoek, 2009; Smith, 2004; Small, 1987; Steijn, 2002]. Het verdient daarom aanbeveling om laagdrempelig te testen voor bijnierinsufficiëntie d.m.v. een random cortisol of met een Synacthen-test.
- Hypothyreoïdie kan hyponatriëmie veroorzaken, vooral in patiënten met myxoedeem [Curtis, 1956]. De pathofysiologie van hyponatriëmie in deze context zou kunnen berusten op een verlaagde cardiac output en glomerulaire filtratiesnelheid. Een recente studie toonde aan dat voor elke 10 mU/l stijging in TSH, het serum natrium 0,14 mmol/l daalt [Warner, 2006]. Dit suggereert dat, in de meeste gevallen, hypothyreoïdie een zeer beperkt effect op het serum natrium heeft.

Cerebral salt wasting

- Cerebral salt wasting is een onvolledig begrepen syndroom [Singh, 2002].
- Het beste bewijs voor het bestaan van cerebral salt wasting komt uit studies bij patiënten met een subarachnoïdale bloeding [Berendes, 1997]. Bij deze patiënten werd polyurie met een massale natriurese gezien. Omdat deze natriurese correleerde met het B-type natriuretische peptide, wordt gedacht dat BNP een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van cerebral salt wasting.
- Het optreden van hyponatriëmie bij cerebral salt wasting wordt toegeschreven aan de combinatie renaal zoutverlies met daardoor hypovolemie-gemedieerde afgifte van ADH en waterretentie.
- Juist omdat het inschatten van de volumestatus van patiënten met hyponatriëmie zo moeilijk is, is de differentiatie tussen cerebral salt wasting en SIADH ook moeilijk. **Tabel 8** toont de verschillen en overeenkomsten tussen cerebral salt wasting en SIADH.
- Zelfs in patiënten met subarachnoïdale bloedingen komt SIADH vaker voor dan cerebral salt wasting [Sherlock, 2006]. Cerebral salt wasting lijkt dus soms overgediagnosticeerd te worden.
- De differentiatie tussen cerebral salt wasting en SIADH blijft echter klinisch belangrijk, omdat in het ene geval behandeling met isotoon infuus gegeven wordt, terwijl SIADH juist met vochtbeperking behandeld wordt.

Tabel 8: Differentiatie tussen SIADH en cerebral salt wasting

	SIADH	Cerebral salt wasting
Serum natrium	Laag	Laag
Serum ureum	Normaal – laag	Normaal – hoog
Serum urinezuur	Laag	Laag
Urine volume	Laag	Hoog
Urine natrium	> 40 mmol/l	>> 40 mmol/l
Bloeddruk	Normaal	Normaal – orthostase
Centraal veneuze druk	Normaal	Laag

Hartfalen, levercirrose en nefrotisch syndroom

- Hyponatriëmie ontwikkelt zich doorgaans in ernstiger vormen van hartfalen (New York Heart Association klassen III en IV), levercirrose (Child Pugh B en C) en het nefrotisch syndroom (serum albumine < 20 g/l) en is vaak een onafhankelijke voorspeller van mortaliteit.
- Twee van deze aandoeningen worden gekenmerkt door een laag effectief arterieel bloedvolume: een lage cardiale output bij hartfalen en een perifere en splanchnische vasodilatatie met centrale vasoconstrictie bij levercirrose, terwijl bij het nefrotisch syndroom een primair waterklaringsprobleem aanwezig is bij een nefritiscomponent [[Koomans, 1984](#)].
- Het lage effectieve arteriële bloedvolume activeert de zogenaamde neurohumorale respons, waarbij zowel het renine angiotensine systeem als ADH geactiveerd worden. De activering van beide systemen is doorgaans goed terug te zien in de urine, waarin het urine natrium vaak sterk verlaagd is (maximale zoutretentie) en de urine osmolaliteit verhoogd (ADH-gemedieerde waterretentie) (zie ook *tabel 5*).

Primaire polydipsie, ‘tea and toast’ hyponatriëmie en bierdrinkershyponatriëmie

- Drie oorzaken van hyponatriëmie worden gekenmerkt door een relatief hoge inname van water of hypotone vloeistof: primaire polydipsie, bierdrinkershyponatriëmie en ‘tea and toast’ hyponatriëmie. Bij bierdrinkershyponatriëmie en ‘tea and toast’ hyponatriëmie speelt ook de lage eiwitinname een rol, omdat het ureum als afbraakproduct van eiwit nodig is voor de vrije waterklaring [[Thaler, 1998](#)].
- ADH speelt géén rol in de pathofysiologie van deze drie beelden en dus worden ze gekenmerkt door een lage urine osmolaliteit (vaak < 100 mOsm/kg).
- In primaire of psychogene polydipsie consumeren patiënten hoeveelheden water die de renale excretie te boven gaan (> 15-20 liter/dag). Dit beeld wordt vooral gezien tijdens een acute psychose bij patiënten met schizofrenie. Primaire polydipsie presenteert zich vaak als een acute hyponatriëmie.
- Tijdens de bierdrinkershyponatriëmie en ‘tea and toast’ hyponatriëmie is de vochtinname lager, maar wordt de ureumexcretie de beperkende factor voor de elektrolytvrije waterexcretie. Daardoor kunnen lagere vochtinnames (2-5 l/dag) reeds hyponatriëmie veroorzaken. Dit mechanisme zou ook een rol kunnen spelen in de hyponatriëmie bij anorexia nervosa, die bij circa 20% van de patiënten voorkomt [[Miller, 2005](#)].

Extra-renaal zoutverlies met blijvende waterinname

- Hyponatriëmie door extra-renaal zoutverlies kan gezien worden bij gastro-intestinale verliezen (bijv. ernstige diarree), brandwonden en sekwestratie van vocht bij pancreatitis, ileus of spiertrauma.
- Hoewel het verloren vocht vaak hypotoon is, kan hyponatriëmie zich ontwikkelen als er hypovolemie met ADH-afgifte ontstaat en er een blijvende inname of toediening van hypotone vloeistoffen is.
- Deze patiënten hebben daarom een verlaagd totaal lichaamsnatrium dat het totale watertekort overstijgt.
- De urinediagnostiek wordt gekenmerkt door een laag urine natrium en hoge urine osmolaliteit (zie **tabel 5**).

Nierinsufficiëntie

- Bij pre-terminale of terminale nierinsufficiëntie is de vrije waterklaring beperkt en treedt hyponatriëmie makkelijker op indien een vochtbeperking niet wordt nageleefd.
- Hyponatriëmie komt ook relatief vaak voor in peritoneaaldialyse patiënten en kan worden veroorzaakt door een gebrekkige vochtbeperking, hyperglycemie of een katabole staat met kaliumdepletie [[Zanger, 2010](#); [Zevallos, 2001](#)]. Ook icodextrine kan hyponatriëmie veroorzaken omdat het een effectieve osmol is; dit kan men snel opsporen door de (verhoogde) osmol gap te berekenen.
- Een recente studie heeft laten zien dat hyponatriëmie bij dialyse-patiënten zonder restdiurese geassocieerd is met een hogere mortaliteit [[Waikar, 2011](#)]. Dit suggereert dat hyponatriëmie rechtstreeks nadelige effecten kan hebben, omdat de onderliggende ziekte in deze patiënten de hyponatriëmie niet meer kan veroorzaken.

Zeldzame oorzaken

- ‘Hyponatremic hypertensive syndrome’: dit zeldzame ziektebeeld is beschreven bij patiënten met een unilaterale nierarteriestenose [[Agarwal, 1999](#)]. Door de eenzijdige nierarteriestenose kan een dusdanige drukkatriurese in de contralaterale nier ontstaan, dat patiënten hypovolemisch worden. Hierdoor treedt ADH-afgifte op. Daarnaast zijn er hoge concentraties van angiotensine II, dat dipsogeen werkt, waardoor patiënten vaak veel water drinken.
- Hyponatriëmie komt frequent voor bij patiënten met malaria [[Wolfswinkel, 2010](#)]. Er zijn zowel aanwijzingen dat de ADH-afgifte ‘appropriate’ als ‘inappropriate’ kan zijn [[Hanson, 2009](#); [Sitprija, 1996](#); [Holst, 1994](#)]. Vaak is een beperkt isotoon infuus en antimalaria-medicatie voldoende voor de correctie van de hyponatriëmie.

Behandeling

De behandeling van hyponatriëmie berust op *twee principes (Figuur 3)*:

1. Acute hyponatriëmie moet onmiddellijk met hypertoon zout behandeld worden ongeacht de oorzaak.
2. Bij chronische hyponatriëmie moet te snelle correctie worden vermeden en moet de behandeling op de onderliggende oorzaak gericht zijn.

Nadat dit onderscheid is gemaakt, moeten *twee vragen* beantwoord worden:

1. Welk type therapie (**Tabel 9**) (*altijd* hypertoon zout voor acute hyponatriëmie, maar veel opties voor chronische hyponatriëmie en sterk afhankelijk van onderliggende oorzaak)
2. Welke correctiesnelheid (**Tabel 11**)

Ondanks deze twee eenduidige principes en vragen, blijft de behandeling van hyponatriëmie in de praktijk moeilijk, omdat vaak met onvoldoende zekerheid vastgesteld kan worden hoe acuut en symptomatisch de hyponatriëmie is en wat de volumestatus van de patiënt is. *De respons op therapie moet daarom ook vaak als diagnosticum worden gebruikt.*

Welke behandeling?

In **Tabel 9** staan de meest gebruikte behandelingen voor hyponatriëmie vermeld, inclusief de indicaties en voor- en nadelen.

Tabel 9. Behandelingen voor hyponatriëmie

Behandeling	Indicatie	Voordelen	Nadelen
Oorzakelijke behandeling	Bijv. steroiden bij bijnierinsufficiëntie of stoppen diuretica	Doelgericht	Werkt soms niet onmiddellijk (halfwaardetijd medicatie)
Hypertoon zout	Acute en/of symptomatische hyponatriëmie	Behandelt hersenoedeem; voorspelbare stijging	Gevaar op overcorrectie; zoutbelasting, overvulling
Isotoon zout (0,9% NaCl)	Hyponatriëmie met hypovolemie, cerebral salt wasting	Correctie hypovolemie	Gevaar op autocorrectie (zie tekst); kan SIADH verergeren
Waterrestrictie	SIADH, hartfalen, levercirrose, polydipsie	Goedkoop	Compliance
Vasopressine-receptor antagonisten	SIADH	Gerichte en effectieve therapie	Kostbaar; potentieel gevaarlijk bij hypovolemie
Lisdiuretica	SIADH, primaire polydipsie, hartfalen, levercirrose	Toename vrije waterklaring	Bijkomend zoutverlies; ineffectief bij diuretica resistentie; potentieel gevaarlijk bij hypovolemie
Demeclocycline	SIADH	Goedkoop	Bijwerkingen
Ureum	SIADH	Goedkoop en effectief	Smaak
Natriumchloride tabletten	Hyponatriëmie door zoutverlies; in combinatie met furosemide; tea and toast	Goedkoop	Niet gericht op waterretentie

Hieronder wordt elk van de behandelingen verder toegelicht

- **Hypertoon zout:** Hypertoon zout is de behandeling van keus voor acute hyponatriëmie. Door intraveneuze toediening van een hypertone vloeistof aan het extracellulaire compartiment wordt water vanuit het intracellulaire compartiment aangetrokken. Dit is precies het gewenste effect omdat bij acute hyponatriëmie hersenoedeem aanwezig kan zijn.

De beschikbaarheid van de concentratie hypertoon zout verschilt per centrum. Soms wordt hypertoon zout ook gebruikt om een voorspelbare stijging van het serum natrium te bewerkstelligen bij een chronische hyponatriëmie. Dit kan soms nuttig zijn, bijvoorbeeld bij een SIADH met een sterk verhoogde urine osmolaliteit (meestal > 800 mOsm/kg) waarbij zelfs strenge waterbeperking onvoldoende effect kan hebben (zie ook **Tabel 10**).

- **Isotoon zout (0,9% NaCl):** 0,9% NaCl wordt te vaak als behandeling voor hyponatriëmie voorgeschreven. De enige juiste indicaties voor 0,9% NaCl zijn bewezen hypovolemie, zoals bij hyponatriëmie door extra-renaal of renaal zoutverlies. Indien twijfel bestaat over de aanwezigheid van hypovolemische of euvolemische hyponatriëmie kan 0,9% NaCl wel als proefbehandeling worden gegeven, waarbij een stijging in het serum natrium suggestief is voor hypovolemie als oorzakelijke factor in de hyponatriëmie. Daartegenover staat dat behandeling van SIADH met isotoon zout tot een verergering van de hyponatriëmie kan leiden, omdat de urine osmolaliteit meestal hoger is dan de infuus osmolaliteit en zodoende het 'vrije' water in het infuus gereteneerd wordt [[Steele, 1997](#)].
- **Waterrestrictie:** Waterrestrictie blijft de behandeling van keus voor hyponatriëmie door SIADH. Daarnaast kan het ook in hyponatriëmie door diuretica, hartfalen, leverfalen en polydipsie een belangrijke behandeling zijn. Zie hieronder en **Tabel 10** voor het bepalen van de mate van waterrestrictie.
- **Vasopressine-receptor antagonist:** Vasopressine-receptor antagonist (ook wel 'vaptans' of 'aquaretia' genoemd) zijn relatief nieuwe medicijnen voor de behandeling van hypervolemische of euvolemische hyponatriëmie. Omdat vasopressine-receptor antagonist selectief het watertransport in de nier blokkeren, leiden ze tot een waterdiurese zonder noemenswaardige natriurese of kaliurese. Conivaptan is een gecombineerde V1a/V2-receptor antagonist die intraveneus moet worden toegediend, terwijl Tolvaptan, Mozavaptan en Lixivaptan oraal beschikbare V2-selectieve receptor antagonist zijn. In de tot op heden gepubliceerde trials bleken de vasopressine-receptor antagonist effectiever dan placebo in de correctie van hyponatriëmie door hartfalen, levercirrose of SIADH [[Rozen-Zvi, 2010](#)]. Eén grote studie bij hartfalenpatiënten, waarbij hyponatriëmie overigens geen inclusiecriteria was, liet geen effect van Tolvaptan op mortaliteit zien [[Konstam, 2007](#)]. In sommige studies werd wel een effect op secundaire uitkomstmaten gezien, zoals dyspnoe d'effort en gewichtsreductie (bij hartfalenpatiënten), verminderen van ascites (bij levercirrosepatiënten) en verbetering van mentaal welbevinden [[Konstam, 2007](#); [Schrier, 2006](#)]. In Europa is alleen Tolvaptan geregistreerd voor de behandeling van hyponatriëmie door SIADH. De kosten hiervan zijn hoog (ca. 80 euro per tablet) en zijn niet in het verzekerde pakket opgenomen.
- **Lisdiuretica:** Lisdiuretica kunnen worden gebruikt in de behandeling van SIADH [[Decaux, 1983](#)]. Omdat lisdiuretica de zoutreabsorptie in de lis van Henle blokkeren, kan er geen concentratiegradiënt worden opgebouwd in het merg. Hierdoor ontbreekt een osmotische gradiënt om water in de verzamelbuis te reabsorberen. Het gevolg is 'isosthenurie', dat wil zeggen urine met een osmolaliteit die vergelijkbaar is met de serum osmolaliteit. Omdat de urine osmolaliteit in SIADH vaak veel hoger is, betekent deze verlaging netto meer waterexcretie. Omdat lisdiuretica ook een natriurese en kaliurese geven, moet behalve de waterbalans, ook de zout- en kaliumbalans gecontroleerd worden.
- **Ureum:** Ureum kan gebruikt worden voor de behandeling van hyponatriëmie door SIADH, omdat het een osmotische diurese veroorzaakt en daarmee een toename in vrije waterklaring. Hoewel in Nederland de ervaring met ureum beperkt is en ureum als poeder of capsule vaak

moelijk leverbaar is, laat een aantal studies uit België zien dat het een zeer effectief middel kan zijn [Decaux, 1980; Decaux, 1981; Decaux, 1982].

- **Demeclocycline:** Demeclocycline is een tetracycline antibioticum met als bijwerking een nefrogene diabetes insipidus. Van deze bijwerking kan gebruik gemaakt worden in de behandeling van hyponatriëmie door SIADH [Forrest, 1978]. Met name in chronische hyponatriëmie door bijvoorbeeld een kleincellig longcarcinoom kan behandeling met demeclocycline de hyponatriëmie corrigeren. Wel moet gelet worden op belangrijke bijwerkingen zoals overcorrectie, maag-darmstoornissen, fotodermatitis en leverenzymstoornissen. De dosering is meestal 2 of 3 maal daags 300 mg.

Zie ook [evidence rapport hyponatriëmie vasopressine receptor antagonisten](#)

Hoeveel hypertoon zout?

- Vooral tijdens de behandeling met hypertoon zout, bestaat vaak de behoefte een gefundeerde schatting te maken van de hoeveelheid te geven infusaat.
- De oude formule waarbij het 'natriumtekort' berekend werd, moet worden verlaten, omdat deze formule niet is gevalideerd en het onlogisch is het natriumtekort te berekenen bij een stoornis die vooral berust op een relatief wateroverschot.
- De werkgroep adviseert daarom de Adrogué-Madias formule voor het berekenen van de hoeveelheid te geven zout (zie **figuur 5**) [Adrogué, 2000]. Deze formule is gevalideerd in een klinische studie [Liamis, 2006].
- De formule berekent wat de verwachte stijging in serum natrium is ($\Delta[\text{Na}]_s$) bij het geven van één liter van het gekozen infuus.
- De benodigde informatie is:
 - de natriumconcentratie van het infuus: $[\text{Na}]_{\text{inf}}$
 - de serum natriumconcentratie van de patiënt: $[\text{Na}]_1$
 - het totale lichaamswater van de patiënt (TBW; $0,6 \times$ lichaamsgewicht).
- Indien uit deze berekening bijvoorbeeld komt dat 1L 3% NaCl een verwachte stijging van 10 mmol/l geeft en dit ook de gewenste stijging voor de volgende 24 uur is, kan 1L 3% NaCl in 24 uur worden toegediend.
- Indien slechts 5 mmol/l stijging per 24 uur gewenst is, kan de helft van het volume gegeven worden (onderste helft formule)
- De Adrogué-Madias formule is ook te berekenen via www.medcalc.com, of via de app acute boekje van de NIV.
- Welke formule ook gekozen wordt, frequente controles van het serum natrium (ca. elke 3-4 uur) blijven cruciaal tijdens behandeling met hypertoon zout.

$$\Delta[\text{Na}]_s \text{ (with 1 liter)} = \frac{[\text{Na}]_{\text{inf}} - [\text{Na}]_1}{\text{TBW} + 1}$$

$$\text{Volume (liter)} = \frac{\text{Desired } \Delta[\text{Na}]_s}{\Delta[\text{Na}]_s \text{ (with 1 liter)}}$$

Figuur 5: De Adrogué-Madias formule

Hoeveel waterrestrictie?

- De in te stellen hoeveelheid waterrestrictie is te berekenen door het [urine natrium + kalium] te delen door het serum natrium.
- In deze formule wordt de ‘toniciteit’ van de urine vergeleken met die van het bloed, waarbij de ineffektieve osmol ureum (die wel in de osmolaliteit gemeten wordt) buiten beschouwing gelaten wordt.

Tabel 10. Waterrestrictie

[Urine natrium + kalium] / serum natrium	Waterrestrictie
> 1	< 500 ml/dag
~ 1	500 – 700 ml/dag
< 1	< 1 L/dag

Welke correctiesnelheid?

In **Tabel 11** staan de algemene principes voor de correctiesnelheden van acute en chronische hyponatriëmie.

Tabel 11. Algemene principes voor de correctiesnelheid bij acute en chronische hyponatriëmie

- Voor elke hypotone hyponatriëmie geldt een maximale correctiesnelheid < 10 mmol/l in de eerste 24 uur en < 18 mmol/l in de eerste 48 uur.
- Deze grenzen moeten als een *limiet* en niet als *streven* worden geïnterpreteerd.
- Acute hyponatriëmie mag initieel sneller gecorrigeerd worden met 1-2 mmol/l/uur. Vaak is een stijging van ca. 5 mmol/l al genoeg om symptomen te couperen.
- Indien hyponatriëmie waarschijnlijk of zeker chronisch is, of als er risicofactoren voor het osmotische demyelinatie syndroom zijn, moet een langzamere correctiesnelheid met < 8 mmol/l/dag als limiet aangehouden worden.
- De strategie ‘snelle correctie tot 120 mmol/l en daarna langzamer’ is *niet* bewezen effectief en ook *niet* veilig om het osmotische demyelinatie syndroom te voorkomen; deze strategie moet daarom verlaten worden.

Gevaren tijdens behandeling

Overcorrectie

- Met overcorrectie wordt bedoeld het onbedoeld overschrijden van de vooraf beoogde correctiesnelheid [[Mohmand, 2007](#)].
- Overcorrectie gebeurt het meest tijdens behandeling met hypertoon zout en moet volgens sommigen gezien worden als een ‘medical emergency’ omdat het een verhoogd risico op osmotische demyelinatie en daarmee hersenschade kan veroorzaken [[Sterns, 2009](#)].

Autocorrectie

- Met autocorrectie wordt bedoeld het plotseling wegvallen van de stimulus voor ADH. Hierdoor ontstaat een waterdiurese en kan het serum natrium plotseling snel stijgen. Autocorrectie kan dus leiden tot overcorrectie.
- Autocorrectie wordt vaak gezien tijdens de behandeling van hypovolemische hyponatriëmie met isotoon zout, behandeling van bijnierinsufficiëntie met steroïden en het staken van dDAVP.
- Het optreden van autocorrectie kan gesignaleerd worden door frequente controles van het serum natrium, de urine osmolaliteit en de urineproductie. Een toegenomen urineproductie

met een daling van de urine osmolaliteit is suggestief voor autocorrectie en kan leiden tot een snelle stijging van het serum natrium.

Behandeling overcorrectie

- Overcorrectie kan in drie ‘escalerende’ stappen behandeld worden, waarbij het effect van iedere stap en de ernst van de overcorrectie bepaalt tot en met welke stap het beleid uitgebreid moet worden.
 1. Staken van huidige behandeling (bijv. stop isotoon of hypertoon infuus)
 2. Starten van hypotoon infuus (bijv. 0,45% NaCl of 5% glucose)
 3. Toedienen van desmopressine. (starten met bijv. 1 µg i.v. elke 6-8 uur) [[Sterns, 2010](#)].
- Toelichting Stappen 2 en 3: door het toedienen van een hypotone vloeistof al of niet in combinatie met desmopressine wordt (deels) opnieuw hyponatriëmie geïnduceerd en daarmee de overcorrectie behandeld. Dit kan het osmotische demyelinatie syndroom en daarmee hersenschade voorkomen. Een recente studie laat de effectiviteit en veiligheid van deze strategie zien [[Periayanagam, 2008](#)]. Uiteraard vergt vooral de behandeling met desmopressine expertise en zorgvuldige monitoring. Desmopressine kan ook met hypertoon zout gecombineerd worden [[Sterns, 2010](#)].

Zie ook [evidence rapport hyponatriëmie correctiesnelheid](#)

Alarmering in het ziekenhuis

Bij een eerste waarneming van natrium < 125 mmol/l dient het laboratorium dit mondeling (telefonisch) aan de behandelend arts te melden.

Ter illustratie wordt hier nog een curve toegevoegd met de verdeling van labwaarden en daarbij de doorbelgrens erin. Deze is echter nog niet voorhanden.

Links

- [BMJ: E-learning hyponatremia](#)

Inleiding kalium

De totale hoeveelheid kalium in het lichaam wordt bepaald door inname met de voeding, het verlies via de darm (slechts enkele procenten van de hoeveelheid in de voeding), transpiratie en het verlies en uitscheiding met de urine. In de nier vindt de uiteindelijke regulatie plaats. Mineralocorticoïden, en met name aldosteron, zijn de belangrijkste regulerende hormonen door hun effecten op de distale tubulus. Catecholaminen en insuline zijn ook van belang; deze hormonen veroorzaken een verplaatsing van het kalium van extra- naar intracellulair; door beïnvloeding van de activiteit van het Na-K-ATPase in de celwanden.

Dagelijks wordt gemiddeld 1 mmol kalium per kg lichaamsgewicht met de voeding opgenomen (in een standaard Westers dieet). Deze hoeveelheid komt ongeveer overeen met de totale voorraad kalium in het extracellulaire volume. Het menselijk lichaam bevat 3000-4000 mmol kalium, 98% van het totale lichaamskalium bevindt zich in de cel en slechts 0,4% van het kalium bevindt zich in het serum. Het serumkaliumgehalte wordt onder normale omstandigheden strikt gereguleerd tussen de 3,5 en 5 mmol/l. Het kalium wordt in de cel opgenomen met behulp van het Na-K-ATPase. De passieve diffusie van kalium de cel uit wekt een rustpotential op, die ongeveer correspondeert met de kaliumgradiënt over de celmembraan.

Kalium is belangrijk voor de handhaving van de normale fysiologie. Intracellulair kalium is onder andere nodig voor handhaving van het celvolume, de pH regulatie, meerdere enzymfuncties en de DNA- en eiwitsynthese. Maar vooral is kalium nodig voor de handhaving van de rustmembraanpotential, de neuromusculaire signaaloverdracht en spiercontracties.

Normaal functionerende nieren hebben een groot vermogen tot snelle uitscheiding van kalium, zodat bij inname van 400 mmol kalium (5 maal de normale inname) gedurende lange tijd slechts een relatief geringe stijging van het serumkalium optreedt. Uitscheiding van het kalium vindt plaats in het corticale distale nefron tegen uitwisseling van voornamelijk natrium onder invloed van aldosteron. Inname van kalium is een directe prikkel voor de afgifte van aldosteron; tussen afgifte en maximale werking van het aldosteron verstrijkt meestal 1 à 2 uur. In deze periode wordt het enteraal opgenomen kalium tijdelijk weggezet in de cel onder invloed van insuline, catecholaminen en ook het aldosteron. Dit betekent dat na een (orale) kaliumbelasting het serumkalium constant blijft door een tijdelijke en snelle opslag in de cel waarna binnen enkele uren renale uitscheiding plaats vindt, ter correctie. De plaats van uitscheiding van het kalium in de urine is het corticale distale nefron. Al het gefilterde kalium wordt teruggeresorbeerd door de tubulus en vervolgens weer naar behoefte uitgescheiden in het distale nefron. De hoeveelheid kalium in de urine wordt bepaald door de flow in de corticale verzamelbuizen en de secretie en absorptie van kalium in de distale tubulus en de corticale verzamelbuizen. De nieren zijn in staat tot snelle adaptatie van hun vermogen om kalium te reabsorberen of uit te scheiden.

Een toename van het membraanoppervlak maakt een toename van de uitscheiding van kalium mogelijk. Het kalium wordt met de urine verwijderd doordat natrium wordt gereabsorbeerd. Dit door de distale tubuluscel opgenomen natrium wordt verder gepompt naar de extracellulaire vloeistof door het Na-K-ATPase. De natriumreabsorptie en de Na-K-ATPase worden beide door het aldosteron gestimuleerd. De intracellulaire kaliumconcentratie stijgt door de werking van het Na-K-ATPase en het intracellulaire kalium verplaatst zich passief naar het tubuluslumen. Bij aanwezigheid van aldosteron kan de intraluminaire kaliumconcentratie 10 maal hoger zijn dan de extracellulaire kaliumconcentratie.

De urine flow (snelheid en hoeveelheid) bepaalt hoeveel K^+ wordt uitgescheiden: kaliumuitscheiding is gelijk aan flow en de kaliumconcentratie in het filtraat. Bij een hypo- of hyperkaliëmie heeft het zin om de TTKG (de transtubulaire kaliumgradiënt) te meten indien verdenking bestaat op een mineralocorticoïd exces. De [transtubulaire kaliumgradiënt](#) (zie online richtlijn voor berekening) is een maat voor de activiteit van mineralocorticoïden.

Hyperkaliëmie

Definitie en epidemiologie

Hyperkaliëmie wordt gedefinieerd als een serum kaliumconcentratie boven de 5,0 mmol/l. Als maat voor een ernstige hyperkaliëmie, waarvoor onmiddellijke behandeling nodig is, wordt in de literatuur meestal een serum kalium $[K^+]$ van boven de 6 mmol/l genoemd. Deze waarde wordt ook als waarschuwingsgrens gezien voor het laboratorium om de behandelend arts terstond te informeren [[Kamel, 1996](#); [Acker, 1998](#)]. Er zijn verschillende classificaties van hyperkaliëmie mogelijk (zie *tabel 1*). Deze classificaties sluiten elkaar niet uit.

Tabel 1. Classificaties van hyperkaliëmie

Classificatie	Criteria	Commentaar
Mild vs. ernstig	Absolute serum kalium (afkappunt verschilt en varieert tussen 5,0 en 6,0 mmol/l)	De ernst van de hyperkaliëmie correleert vaak niet met de symptomen
Acuut vs. chronisch	Tijd van ontstaan (arbitraire grens 48 uur); langer bestaande hyperkaliëmie geeft minder snel complicaties	Tijd van ontstaan is vaak onbekend (bijv. bij presentatie op SEH)
Symptomatisch vs. asymptomatisch	Aan- of afwezigheid van symptomen: ECG afwijkingen, spierverlamming	Zowel acute als chronische hyperkaliëmie kunnen symptomen veroorzaken; deze kunnen subtiel zijn

De incidentie van hyperkaliëmie varieert onderling sterk in verschillende studies. Waarden van 1 tot 10% worden opgegeven in als ‘normaal’ omschreven ziekenhuispopulaties [[Acker, 1998](#); [Paice, 1983](#); [Moore, 1989](#)]. Meestal betreft het patiënten met een (al langer bestaande) nierinsufficiëntie; vaak ook is er sprake van hyperglycemie, naast het onoordeelkundig gebruik van kaliumsupplementen of andere medicijnen die de kaliumhuishouding beïnvloeden. Bij oudere patiënten wordt vaker hyperkaliëmie gezien dan bij jongere patiënten, waarschijnlijk door de niet herkende (fysiologische) vermindering van de nierfunctie en het uitblijven van aanpassing van de medicatie aan de nierfunctie [[Juurlink, 2003](#); [Schwartz, 1978](#)]. In de kliniek moet ‘bewustzijn’ worden ontwikkeld voor de risico’s van hyperkaliëmie en het feit dat deze elektrolytstoornis vaak iatrogeen ontstaat.

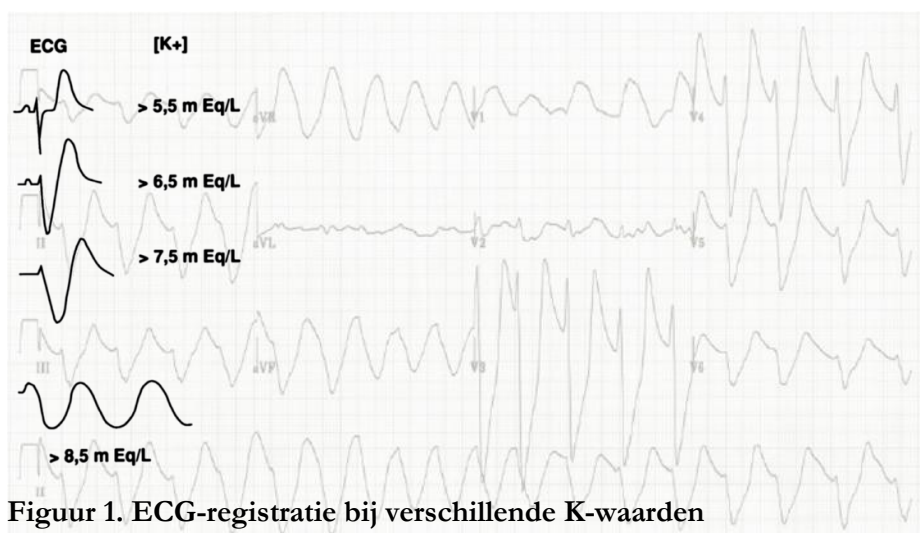
Waarom is hyperkaliëmie belangrijk?

- Hartritmestoornissen: Een ernstige hyperkaliëmie is potentieel levensbedreigend door het optreden van hartritmestoornissen, een acute hartstilstand of spierverlammingen.
- Associatie met mortaliteit: Mortaliteitscijfers als gevolg van hyperkaliëmie zijn in de literatuur voor de gehele (ziekenhuis)populatie niet beschikbaar. Wel is in vrijwel alle cohortstudies hyperkaliëmie sterk geassocieerd met mortaliteit. Hyperkaliëmie is een van de belangrijkste oorzaken voor ziekte en sterfte bij patiënten met een rhabdomyolyse door trauma. Zo bleken 70 van de 595 slachtoffers van een aardbeving een kaliumconcentratie te hebben van hoger dan 7 mmol/l en 18 hoger dan 8 mmol/l [[Sever, 2003](#)]. Er zijn meer gegevens voorhanden voor dialysepatiënten. Zo bedroeg de mortaliteit door hyperkaliëmie bij dialysepatiënten in het US Renal Data Registratie Systeem in één jaar 1,3% [US Renal Data System, 1996]. In een vergelijkbare Europese groep was de incidentie licht hoger [[Brynger, 1980](#)].
- Eerste manifestatie van onderliggende ziekte: hyperkaliëmie kan een eerste manifestatie van onderliggende ziekte zijn. Voorbeelden hiervan zijn een acute nierinsufficiëntie, weefselverval bij traumata, behandeling van maligniteiten of een primaire bijnierinsufficiëntie.

- Hyperkaliëmie is een bekende complicatie bij patiënten met een chronische decompensatio cordis als gevolg van de introductie van de combinatie van ACE-remmers, AII-antagonisten en aldosteron-antagonisten als standaardbehandeling van chronisch hartfalen. Berucht zijn combinaties met trimethoprim [Antoniou, 2011]: in vergelijking met de voorgeschreven amoxicilline voor eenzelfde kwaal worden er 12 maal zoveel opnames i.v.m. een hyperkaliëmie gezien van ouderen die gelijktijdig cotrimoxazol en spironolacton gebruikten.

Kardinale vragen

1. Is er mogelijk sprake van een pseudohyperkaliëmie? Patiënten met pseudohyperkaliëmie, bij wie in vitro hyperkaliëmie vastgesteld wordt, maar bij wie in vivo de kaliumconcentraties normaal zijn, hoeven niet te worden behandeld voor hyperkaliëmie. Belangrijke oorzaken die leiden tot pseudohyperkaliëmie zijn: gestuwde afname, bloedbeeldafwijkingen, hemolyse, het laat centrifugeren na de bloedafname en monsterklontering. Ook is gevonden dat hoe lager de omgevingstemperatuur van het bloedmonster hoe hoger de gemiddelde kaliumconcentraties uitvallen [Sinclair, 2003]. Goede (transport)protocollen van laboratoria zijn dus belangrijk.
2. Is er sprake van een acute hyperkaliëmie en daardoor een indicatie voor onmiddellijke behandeling? Een acute hyperkaliëmie geeft een grote kans op geleidingsstoornissen en het ontstaan van een acute hartstilstand; helaas is niet te voorspellen bij wie dit optreedt (zie **figuur 1**) Patiënten met een chronische hyperkaliëmie hebben verhoogde hoeveelheden kalium intracellulair zodat ook bij een (extracellulaire) hyperkaliëmie de transcellulaire kaliumgradiënt niet al te zeer verandert en de kans op ritmeproblematiek of een acute hartstilstand door deze adaptatie minder groot is. Toch kunnen deze problemen wel degelijk optreden bij geleidelijk verder stijgende kaliumspiegels.



Figuur 1. ECG-registratie bij verschillende K-waarden

Voor achtergrondinformatie, zie [Pluijmen et al, 2007](#)

3. Zijn er ECG-afwijkingen? Alleen een verminderde T-golf duur op een ECG lijkt een goede indicator lijkt te zijn bij de mogelijke ontwikkeling van ernstige ECG-afwijkingen. [Nemati, 2010] Geen enkele patiënt met een serum kaliumconcentratie > 5,6 mmol/l had een T-golf duur >200 ms. Tot de meer uitgesproken ECG-afwijkingen horen: een compleet of ander AV-blok, AV dissociatie, paroxysmale ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie/trillen, bradycardie en bundeltakblokken.

4. Wat is de nierfunctie? Meestal is de hyperkaliëmie multifactorieel bepaald met bijna altijd een gestoorde renale kaliumexcretie.
5. Worden medicijnen gebruikt die kalium retineren?. Op verschillende wijze hebben medicijnen, voedingssupplementen, alternatieve behandelingen en bepaalde medische vloeistoffen invloed op de kalium uitscheiding of retentie (zie **tabel 2**)

Medicijnen en hyperkaliëmie

Medicijnen zullen relatief vaak de oorzaak zijn voor het ontstaan van een hyperkaliëmie. **Tabel 2** toont deze medicijnen en de manier waarop ze de hyperkaliëmie veroorzaken.

Tabel 2. Medicijnen die hyperkaliëmie veroorzaken

Door verandering van de transmembraanbeweging

- β -blokkers
- Digoxine
- Hyperosmolaire oplossingen (mannitol, glucose)
- Suxamethonium
- Intraveneuze kationische aminozuren

Kaliumbevattende medicijnen

- Kaliumsupplementen
- Zoutvervangers
- Geneeskundige kruiden (alfalfa, paardenbloem, paardestaart, kroontjeskruid, brandnetel)
- Opgeslagen erythrocyten (hemolyse geeft veel kalium)

Medicijnen die de aldosteronsecretie verminderen

- ACE-remmers, Angiotensin II receptor blokkers, renineremmers
- β -blokkers
- NSAID's
- Heparine
- Antifungale middelen (ketoconazol, fluconazol, itraconazol)
- Ciclosporine, Tacrolimus
- Octreotide, somatostatine

Medicijnen die direct invloed hebben op binding van het aldosteron aan de mineralocorticoïd receptor

- Spironolacton
- Eplerenon
- Drospirenon

Medicijnen die de activiteit van het epitheliale kaliumkanaal beïnvloeden

- Kaliumsparende diuretica (amiloride, triamteren)
- Trimethoprim
- Pentamidine

Pathofysiologie en oorzaken

De oorzaken van hyperkaliëmie zijn samengevat in **tabel 3**.

Tabel 3. Oorzaken van hyperkaliëmie

Pseudohyperkaliëmie

- trombocytose, leukocytose, myeloproliferatieve afwijkingen
- onzorgvuldige bloedafname (bijv. gebalde vuist, stuwing)

Redistributie

- rhabdomyolyse
- tumornecrose
- insulinetekort, vasten bij een (pre-)dialyse patiënt (acidose)
- acidose (non-aniongap metabole acidose en respiratoire acidose)

Tekorten aan mineralocorticoïde activiteit (zie ook TTKG)

- met hoog renine
 - ziekte van Addison
 - congenitale bijnierhyperplasie
- met laag renine
 - chronische nefropathieën (o.a. diabetische nefropathie)
 - oudere leeftijd

Verminderde gevoeligheid voor mineralocorticosteroïde werking (zie ook TTKG)

- genetic (pseudo)hypoaldosteronisme
 - type I – salt wasting
 - type II – hypertensieve vorm (syndroom van Gordon)
- interstitiële nierziekte
- obstructie van de urinewegen (hyperkaliëmie distale renale tubulaire acidose)

Veroorzaakt door medicijnen (zie tabel 2)

Een (ernstige) acute hyperkaliëmie is vrijwel altijd het gevolg van een stoornis in de uitscheiding van kalium in de urine. Deze uitscheiding wordt bepaald door de hoogte van het serumkalium, het aldosteron en het natriumaanbod aan de distale tubulus [Rose, 2001; Halperin, 1998]. Een normaal werkende nier kan per dag minstens 200 mmol K⁺ uitscheiden en adapteert binnen enkele dagen aan een nog groter aanbod [Rabelink, 1990]. De oorzaak van een acute hyperkaliëmie is behoudens in uitzonderlijke situaties dan ook vrijwel nooit alleen het gevolg van een groot aanbod; een gestoorde renale kaliumexcretie is vrijwel altijd aanwezig. Berucht in dit verband is de combinatie van weefselverval en hemodynamische instabiliteit zoals op kan treden na grote chirurgie. Zo wordt hyperkaliëmie nogal eens gezien bij reperfusie na hypotherme open hartchirurgie en na reperfusie bij arteriële afsluitingen. Een hyperkaliëmie als gevolg van een verhoogd aanbod komt voor bij aanzienlijk weefseltrauma zoals het tumor-lysis syndroom en bij rhabdomyolyse. Op de intensive care komen hoge kaliumspiegels voor bij langdurige spierverslapping d.m.v. het gebruik van succinylchloride.

Naast een verhoogd aanbod en een gestoorde nieruitscheiding kunnen acute shifts verantwoordelijk zijn voor hyperkaliëmie. Bekende voorbeelden zijn een metabole acidose waarbij de intracellulair buffering van de H⁺ gepaard gaat met een shift naar extracellulair van de K-ionen. Onbegrepen is waarom dit bij de organische acidoses, de keto- en lactaatacidose niet of nauwelijks wordt gezien. Het effect kan aanzienlijk zijn: elke 0,1 punt daling van de pH gaat gepaard met een stijging van ca. 0,6 mmol/l van het kalium. Bij een absoluut insulinetekort is juist het ontbreken van een shift over de celwand verantwoordelijk voor de hyperkaliëmie. Tenslotte is het ontstaan van hyperkaliëmie bij de zeldzame hyperkaliëmie periodieke paralyse een shiftprobleem: door een mutatie in het gen voor de alfa-subunit van het Na-kanaal van de skeletspier ontstaat periodiek een spierparalyse door verschillende prikkels zoals kou, vasten of het gebruik van zelfs kleine hoeveelheden kalium.

Chronische hyperkaliëmie wordt bijna altijd veroorzaakt door een - in relatie tot het aanbod - lage kaliumexcretie in de urine. Het absolute overschot kan oplopen tot 150-250 mmol. De drie pathofysiologische mechanismen hiervoor verantwoordelijk zijn:

- een onvoldoende aanbod van natrium aan het distale nefron
- een tekort aan (biologisch actief) aldosteron
- een verminderde urineflow in het distale nefron

Een onvoldoende aanbod van natrium aan het distale nefron wordt gezien bij een gestoorde nierfunctie (bij creatinineklaringen vanaf minder dan 30 ml/min) en bij chronisch terminaal hartfalen met een sterk toegenomen proximale Na⁺-resorptie. Bij dit onvoldoende aanbod van Na⁺ valt distaal weinig voor K⁺ uit te wisselen en ontstaat een hyperkaliëmie.

Een afname van de aldosteronactiviteit kan een gevolg zijn van een verminderde afgifte van renine (hoge leeftijd, diabetes mellitus, of het gebruik van NSAID's, bètablokkers, cyclosporine of tacrolimus), een afname van angiotensine II spiegels (ACE-inhibitie), AII-receptor blokkade (AII-blokkers), stoornissen in de aldosteronsynthese (bijnierpathologie, heparine, ketoconazol) en aldosteron-receptorblokkers (spironolacton, epleronone) of natriumkanaalblokkers (amiloride, triamteren, trimethoprim en pentamidine).

Een verminderde flow in de corticale verzamelbuisjes wordt met name gezien bij chronische tubulointerstitiële ziekten. Vaak gaan deze aandoeningen gepaard met een verminderde renineafgifte en dus een laag aldosteron waardoor de kans op een hyperkaliëmie exponentieel toeneemt. In dit verband moeten worden genoemd de diabetische nefropathie, niertransplantatie, amyloïdose, lupus nefropathie en de post-obstructie nefropathie [[Sterns, 2004](#)].

Symptomen

Klachten en symptomen die kunnen wijzen op hyperkaliëmie zijn: een slecht reagerende patiënt, slapheid, dyspneu en hypotensie (< 90 mm Hg). Veelal zijn de patiënten zonder symptomen. Wel blijken veel patiënten ECG-afwijkingen te hebben waarbij vaak sprake is van specifieke ST-segmentafwijkingen. Uit een enkel onderzoek bleek dat ook aan dat van de patiënten met hyperkaliëmie 83% een afwijkend ECG hadden, waarvan 24% specifieke ST-afwijkingen [[Freeman, 2008](#)]. De meest voorkomende afwijking waren hoge T-golf toppen (35%).

Zie ook [evidence rapport hyperkaliëmie diagnose](#)

Behandeling

Inleiding

De acute behandeling van de hyperkaliëmie berust op het onmiddellijk verlagen van het K⁺ en het verminderen van de toxische effecten [[Blumberg, 1988](#); [Halperin, 1998](#); [Greenberg, 1998](#); [Kamel, 2003](#); [Clase, 2001](#); [Iqbal, 1989](#)]. Daarna volgt definitieve therapie gericht op de oorzaak en eventuele verdere verwijdering van een overmaat aan kalium (bijvoorbeeld via het bevorderen van de urineflow, het stoppen van de medicatie verantwoordelijk voor het ontstaan van de hyperkaliëmie, of hemodialyse (in het bijzonder bij dialysepatiënten)). De uiteindelijke aanpak verschilt per patiënt en zal ook afhankelijk zijn van de oorzaak.

Acute hyperkaliëmie

In acute situaties (bij voorbeeld in geval van ernstige geleidingsstoornissen) bestaat de behandeling allereerst uit membraan stabilisatie met behulp van calcium. De werking hiervan is momentaan. Een tweede verdedigingslijn is het stimuleren van een shift van het kalium naar intracellulair (via toediening van insuline dan wel een β₂-agonist of via correctie van een metabole acidose). De laatste verdedigingslijn wordt gevormd door maatregelen die op zijn vroegst na een half uur (hemodialyse) maar meestal veel later hun werking uitoefenen (het bevorderen van de renale kaliumexcretie door

stimulatie van de urineflow, eventueel enteraal met behulp van een harspreparaat). In geval van een postrenale nierinsufficiëntie wordt een hyperkaliëmie snel behandeld door de oorzaak op te heffen.

1. Membraanstabilisatie

De (ernstige) symptomen van hyperkaliëmie ontstaan door een verminderde prikkelbaarheid van de celmembraan door inactiviteit van de Na-kanalen door de hyperkaliëmie. Calcium antagoneert dit effect en normaliseert de prikkelbaarheid. Omgekeerd zal bij een verlaagde serum calciumconcentratie de toxiciteit van de aanwezige hyperkaliëmie ernstiger zijn. Het beschermende effect van calciumtoediening intraveneus is binnen minuten zichtbaar, maar houdt kort aan (30 tot 60 minuten). Het kan worden herhaald. Calciumtoediening is daarom de eerste keus voor de behandeling van de symptomatische hyperkaliëmie (ECG-afwijkingen, kliniek), en moet worden gezien als overbrugging naar een van de hier onderstaande behandelingen. De behandeling met calcium intraveneus dient onder ECG-bewaking te gebeuren om het effect te kunnen beoordelen (of ECG-afwijkingen te registreren), zodat bijtijds een extra dosis kan worden gegeven. De gebruikelijke behandeling is als volgt: 1 ampul van 10 ml Ca-gluconaat of Ca-levulaat 10% wordt langzaam intraveneus in 3-5 minuten gegeven, en zonodig herhaald binnen 5 minuten als de ECG-afwijkingen niet normaliseren. Bij patiënten met een hyperkaliëmie, die ook digitalis gebruiken is extra voorzichtigheid geboden omdat een verhoging van het serum-Ca de toxiciteit van digitalis versterkt [[Halperin, 1998](#); [Greenberg, 1998](#)].

2. Verplaatsing van K naar intracellulair: shift

Dit kan worden bereikt d.m.v. insuline met glucose infusen (bijv. 10-20 E insuline in 50 ml 50% glucose of in 125 ml 20% glucose), via het toedienen van β_2 -adrenergica of via het corrigeren van een eventueel aanwezige metabole acidose met behulp van natriumbicarbonaat. Uit een Cochrane systematische review (met een beperkt aantal onderliggende studies) blijkt salbutamol (inhalatie of verneveling) dan wel insuline met glucose de eerst aangewezen behandeling te zijn voor alarmerende hyperkaliëmie. De auteurs van deze review concluderen echter ook dat extra onderzoek noodzakelijk is [[Mahoney, 2005](#)].

- Insuline met glucose infuus. Relatief hoge doseringen van insuline zijn nodig voor een maximaal kaliumverlagend effect. Toediening van 20 EH insuline geeft een daling van ongeveer 1 mmol/l van het K binnen één uur [[Blumberg, 1988](#)]. Zonder gelijktijdige glucosetoediening is hypoglycemie een frequente (meer dan 20%) complicatie van deze therapie. Om deze reden worden insuline met glucose infusen gebruikt onder veelvuldige bepaling van de bloedsuikers. De door sommigen voorgestane behandeling van niet-diabetici met een hyperkaliëmie met alleen maar intraveneuze glucose is onjuist. Het is gebleken dat het beoogde hypokaliëmisches effect juist wordt veroorzaakt door de dosis insuline. Ook kan een hypertone glucose oplossing juist een paradoxale stijging geven van het K^+ [[Conte, 1990](#)].
- β_2 -adrenerge stimulatie. β_2 -adrenerge stimulantia geven een verlaging van het K^+ . Binnen 30 minuten na toediening van 10 tot 20 mg salbutamol per spray zoals dat gebruikt wordt in de longgeneeskunde, treedt een daling van het K^+ op, die varieert tussen de 0,6 en 1,0 mmol/l. Het probleem van deze behandeling is dat bij niet minder dan 20-40% van de patiënten het effect minder uitgesproken is, zodat de behandeling niet altijd voorspelbare resultaten geeft. Mogelijk is er wel een zekere additionele werking bij het gelijktijdig gebruik van insuline. De meeste onderzoeken met β_2 -adrenerge stimulantia zijn overigens verricht bij zeer stabiele patiënten, die met name geen β -blokkers gebruikten. Dit betekent dat de onderzoekspopulatie waaruit bovenstaande gegevens worden ontleend vaak niet overeenkomt met de gemiddelde patiënt met een hyperkaliëmie [[Allon, 1990](#); [Lens, 1989](#)].
- Toediening van natriumbicarbonaat. Deze behandeling laat niet in alle studies veranderingen zien in de serum kaliumconcentratie, hoewel op theoretische gronden een duidelijk en constant effect verwacht mag worden. Dit is mogelijk anders bij patiënten met een ernstiger vorm van een metabole acidose. Zo werden in één studie 4 patiënten beschreven met passende ECG veranderingen en zeer lage pH waarden. Deze patiënten werden behandeld

met 150-400 mmol natriumbicarbonaat i.v. Bij alle vier trad een flinke daling van het K^+ en normaliseerde het ECG [[Gutierrez, 1991](#); [Schwarz, 1959](#)]. Gezien deze en soortgelijke incidentele publicaties en de veronderstelde pathofysiologie lijkt het daarom toch gerechtvaardigd natriumbicarbonaat te geven bij deze categorie patiënten, maar uitsluitend als onderdeel van een pakket aan maatregelen. Het bezwaar van deze behandeling is dat het toedienen van (grote hoeveelheden) natriumbicarbonaat hypernatriëmie, toename van het extracellulair volume, CO_2 -retentie en daling van de serum calciumconcentratie kan veroorzaken. Maar het gebruik van een hypertone bicarbonaatoplossing kan een extra voordeel bieden bij patiënten die een hyponatriëmie hebben naast de hyperkaliëmie, omdat de stijging van het pNa electrocardiografische veranderingen ten gevolge van de hyperkaliëmie kan corrigeren. De gebruikelijke hoeveelheid natriumbicarbonaat die gegeven wordt is 50 mmol intraveneus in 5-15 minuten tijd (50 ml 8,4% $NaHCO_3$), te herhalen na 30 minuten; of langzamer met 500 ml $NaHCO_3$ 1,4% in enkele uren tijd.

3. Verwijderen van de overmaat aan kalium: drift

De overmaat aan kalium kan op diverse manieren worden verwijderd:

- dialyse
- bevordering diurese
- gebruik harspreparaten.
- fludrocortison [[Halperin, 1988](#); [Halperin, 1998](#)].

Heeft men de tijd en mogelijkheid om de effecten van het op gang komen van de diurese af te wachten, dan kan de behandeling hiertoe worden beperkt. In de acute behandeling van de hyperkaliëmie is geen plaats voor het gebruik van resines [[Flinn, 1961](#); [Scherr, 1961](#)]. Een orale dosis met een resine heeft zeker geen nut voor de acute behandeling omdat de actieve uitscheiding van kalium in het maagdarmkanaal plaatsvindt in het rectosigmoid. Er is dus geen argument in de literatuur te vinden voor de toepassing van een resine als acute behandeling van een hyperkaliëmie, maar het kan wel in de acute situatie worden gegeven in afwachting van het latere effect.

Dialysebehandeling

Vooral bij patiënten met een bestaande of acute nierinsufficiëntie is een acute dialysebehandeling aangewezen [[Rose, 2001](#); [Halperin, 1988](#); [Daugirdas, 2002](#)]. Zowel hemodialyse als peritoneaaldialyse kan worden ingezet voor het omlaag brengen van de kaliumconcentratie, maar hemodialyse is van de twee vaak efficiënter en sneller. Door de samenstelling van het dialysaat aan te passen valt met hemodialyse redelijk te bepalen hoeveel het K^+ zal dalen. Dit is zeker van belang bij patiënten die gelijktijdig digoxine gebruiken omdat een te snelle normalisering ritmestoornissen kan uitlokken. De hoeveelheid kalium die met dialyse wordt verwijderd varieert van 25-60 mmol/uur, met een afname van de hoeveelheid per uur naarmate de dialysetijd toeneemt. Ook zal tijdens het dialyseproces de acidose en de eventueel aanwezige hyponatriëmie worden gecorrigeerd. Voor de behandeling van hemodynamisch instabiele patiënten is behandeling met behulp van continue nierfunctievervangende technieken een belangrijke aanwinst gebleken. De klaring van kalium is langzamer dan bij hemodialyse, maar kan door de ultrafiltratiesnelheid te verhogen worden aangepast.

Advies van de werkgroep ten aanzien van acute hyperkaliëmie

Een kritische analyse van de hierboven beschreven gebruikelijke acute behandelingen van een ernstige hyperkaliëmie ($K^+ > 6$ mmol/l) leert dat, na de eerste stap van toediening van intraveneus calcium, vooral de insuline/glucose combinatie in de vorm van insuline met glucose-infusen de meest voorspelbare resultaten geeft. Andere maatregelen, zoals het toedienen van natriumbicarbonaat en het gebruik van bèta-antagonisten zijn additief en zeker toepasbaar maar minder voorspelbaar. Meerdere controles van K^+ zijn dan nodig om het effect goed te kunnen volgen. Daarna volgt definitieve therapie gericht op een eliminatie van de oorzaak dan wel een verdere verwijdering van een overmaat aan kalium (bevorderen van de urineflow), hemodialyse (in het bijzonder bij patiënten met een acute of chronische nierinsufficiëntie) en mogelijk resines.

Chronische hyperkaliëmie

De behandeling van een chronische hyperkaliëmie en ook de minder ernstige hyperkaliëmie is niet zozeer belangrijk omdat de patiënt klachten heeft of zelfs maar direct gevaar loopt als wel het feit dat geringe gebeurtenissen zoals veranderingen in medicatie of hydratietoestand kunnen resulteren in levensbedreigende symptomatologie in de vorm van ritme- en geleidingsstoornissen. De behandeling is niet acuut maar moet wel direct beginnen. Voorop staat de analyse hoe de hyperkaliëmie is ontstaan en daar waar mogelijk correcties toe te passen (aanpassen farmacotherapie, correctie verkeerde voedingsgewoontes, verbeteren van de hydratietoestand, opheffen van een postrenale obstructie). Het principe van de aanvullende behandeling is de stimulatie van de uitscheiding van kalium door herstel of verbetering van de diurese; of met behulp van harspreparaten.

Resines of harspreparaten

Deze middelen worden veelvuldig toegepast in de dagelijkse nefrologische praktijk om het K^+ te verlagen. De in Nederland beschikbare resines zijn natriumpolystyreensulfonaat (Resonium) en Ca-serdoliët (calciumpolystyreensulfonaat (Sorbisterit) (respectievelijk een Na^+ - K^+ en Ca^{2+} - K^+ kation uitwisselaar). In tegenstelling tot veel andere landen bevatten deze preparaten geen sorbitol. De laatste jaren is herhaaldelijk het ontstaan van een necrotiserende colitis beschreven bij het gebruik van combinatiepreparaten; sorbitol zou de boosdoener zijn. In theorie zou 30 gram Resonium 120 mmol kalium kunnen verwijderen. Als bewijs voor de effectiviteit van de harsbehandeling van de hyperkaliëmie worden vrijwel altijd oudere studies aangehaald [[Flinn, 1961](#); Daugirdas, 2002; [Emmett, 1995](#)]. Deze studies tonen inderdaad een verlaging van het pK aan die evenwel pas optrad één tot vier dagen na het geven van meerdere giften. In deze studies blijft verder onduidelijk in hoeverre het hypokaliëmisches effect toe te schrijven was aan het gelijktijdig gebruik van laxantia. Uit meer recente studies blijkt tenslotte dat een hypokaliëmisches effect niet goed aantoonbaar is; de kaliumexcretie in de ontlasting bleef laag, maar behandeling met een harspreparaat deed het serum kalium niet verder stijgen, zodat dialysebehandeling kon worden uitgesteld [[Gruy-Kapral, 1998](#)]. Uit bovenstaande moet worden geconcludeerd dat effect van behandeling met harspreparaten nooit overtuigend is aangetoond, maar dat er wel degelijk effect is op de serum kaliumconcentratie. Deze waarneming is in overeenstemming met wat men in de praktijk ziet. Behandeling in de vorm van een klysma is vooral zinvol bij een niet-acuut ontstane hyperkaliëmie. De inwerkingstijd van een klysma varieert van 2-4 uur, eenduidige literatuur ontbreekt.

Stimuleren van de diurese en bevorderen van de kaliumuitscheiding met de urine

De kaliumuitscheiding in de urine wordt bepaald door de kaliumconcentratie in de urine en het volume van de urine. De kaliumconcentratie kan verhoogd worden door het geven van fludrocortison vanwege de mineralocorticóide werking en acetazolamide waardoor een bicarbonaatdiurese ontstaat [[Halperin, 1988](#); [Halperin, 1998](#)]. Deze behandeling is aangewezen indien de kaliumconcentratie in de urine laag is. De urineflow, afhankelijk van de nierfunctie, wordt bevorderd door expansie van het extracellulaire volume, het herstel van de circulatie en het geven van diuretica in adequate doseringen. Meestal zullen deze effecten na 2-4 uur zichtbaar zijn.

In dit verband moeten met name die geneesmiddelen worden genoemd die op de een of andere manier met het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) interfereren (ACE-remmers, AII-antagonisten, aldosteron-antagonisten). De kans op hyperkaliëmie zal bij gebruik van elk afzonderlijk niet zo groot zijn, bij gebruik van combinaties neemt deze duidelijk toe. Daarnaast worden deze medicamenten nogal eens toegepast bij de behandeling van ziektebeelden of medicamenten die elk op zich ook al interfereren met de renale kaliumexcretie (zie **tabel 4**) [[Palmer, 2004](#)]. Zo bleek uit een Canadese studie van meer dan 600.000 patiënten die voor chronisch hartfalen met een ACE-remmer werden behandeld dat 523 patiënten moesten worden opgenomen wegens een hyperkaliëmie [[Juurlink, 2003](#)]. Bij verdere analyse werd duidelijk dat deze patiënten vrijwel allemaal in de week voor opname een kaliumsparend diureticum hadden voorgeschreven gekregen. In dezelfde studie steeg het aantal opnames voor hyperkaliëmie van 2,4 naar 11 per 1000 patiënten met chronisch hartfalen en de hiermee in verband gebrachte mortaliteit van 0,3 naar 2 per 1000 patiënten. Omgekeerd blijkt

hyperkaliëmie ($K^+ > 6$ mmol/l) zich te ontwikkelen bij niet minder dan 12% van patiënten met hartfalen die worden behandeld met spironolacton [Bozkurt, 2003].

Bij de behandeling van hyperkaliëmie is het daarom altijd geboden systematisch na te gaan in hoeverre onderliggende ziekten of medicijngebruik verantwoordelijk kunnen worden gehouden voor het ontstaan van een hyperkaliëmie.

Tabel 4. Risicofactoren voor een hyperkaliëmie bij het gebruik bij medicamenten die het renine-angiotensine systeem blokkeren

Chronische nierziekte

Diabetes mellitus

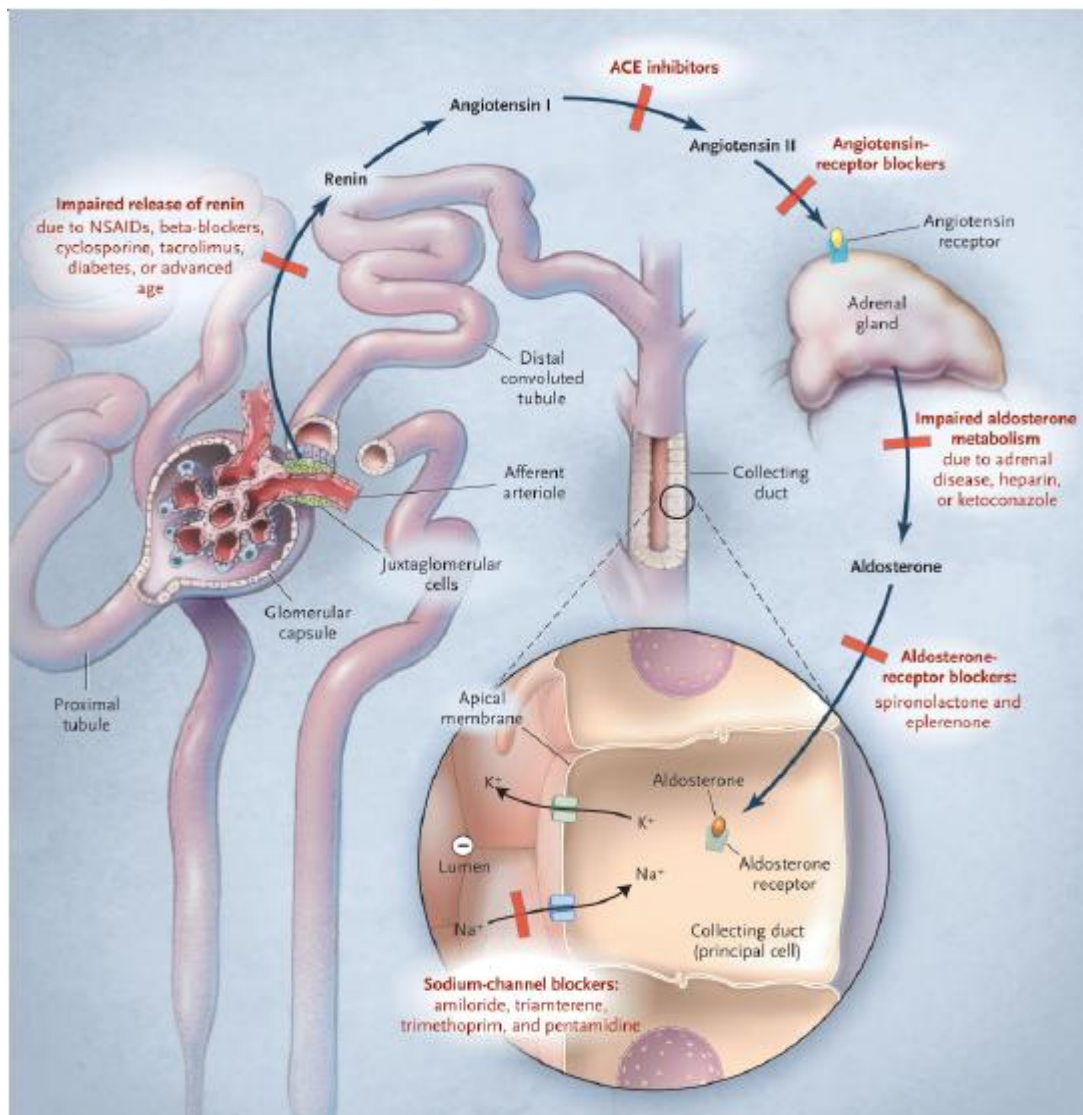
Chronisch hartfalen

Oudere leeftijd

Gelijktijdig gebruik van medicijnen die de kaliumuitscheiding beïnvloeden:

- NSAID's
- Bètablokkers
- Calcineurine-remmers: cyclosporine, tacrolimus
- Heparine
- Ketoconazol
- Kaliumsparende diuretica
- Trimethoprim
- Pentamidine
- Kaliumsuppletie, ook dieetzouten en bepaalde kruiden

Juist die patiënten die het meeste risico lopen op een hyperkaliëmie door de aard van de ziekte zijn bij uitstek degenen die cardiovasculair het meest baat hebben bij het gebruik van middelen die het RAAS blokkeren. Hiertoe behoren de oudere patiënten met diabetes mellitus, nierziekten of chronisch hartfalen. Zo wordt bij hemodialysepatiënten met hartfalen het reguliere medicijn tegen hartfalen spironolactone vaak niet voorgeschreven door angst voor hyperkaliëmie. In twee onderzoeken werd beschreven of dit terecht is [Hussain, 2003; Saudan, 2003]. Hussain et al. hebben dit gedaan bij 15 hemodialysepatiënten met hartfalen en een stabiele kaliumconcentratie van $< 5,6$ mmol/l in de voorafgaande 4 maanden. Deze patiënten kregen 28 dagen, dagelijks een lage dosis van 25 mg spironolacton. Slechts één patiënt was genoodzaakt te stoppen tijdens de behandeling vanwege een te hoge kaliumconcentratie in het bloed (> 6 mEq/L). Saudan et al. hebben een niet-gerandomiseerde en geblindeerde trial uitgevoerd bij 35 hemodialysepatiënten, waarbij de interventiegroep 3 maal per week 25 mg spironolacton voorgeschreven kreeg (in de eerste twee weken 12,5 mg). Het blijkt uit beide studies dat de kaliumniveaus niet verhogen bij de hemodialysepatiënten die spironolacton gebruiken tegen hartfalen. Zij concluderen dat dus bij een selectie groep veilig een lage dosis spironolacton voorgeschreven kan worden. Hussain et al. (2003) benoemen dat deze patiënten in ieder geval een stabiel kaliumniveau dienen te hebben, therapietrouw te zijn en geen neiging te hebben tot ernstige hyperkaliëmie. Zorgvuldige monitoring is wel van groot belang.



Figuur 2. Schematische weergave van het RAAS en regulatie van de kaliumuitscheiding door de nier [Palmer, 2004]

Enkele jaren later, in 2008, is een studie verschenen over de veiligheid van het gebruik van spironolacton bij hartfalen patiënten in het algemeen [Lopes, 2008]. Van de 76 patiënten die spironolacton voorgeschreven hadden gekregen is 25% tijdens de behandeling gestopt om de volgende redenen: hyperkaliëmie (17,1%), nierfunctievermindering (14,5%), gynaecomastie (5,3%) of andere reden (1,3%). Bijwerkingen komen dus regelmatig voor; meer dan in klinische trials beschreven wordt. De auteurs benadrukken het belang van zeer nauwlettende monitoring van de kalium- en creatinineconcentraties. Een zorgvuldige risico-analyse lijkt dus vereist.

Een zorgvuldige risicoanalyse moet voorafgaan aan het voorschrijven van een ACE-remmer of een medicijn met een soortgelijke werking. Ter preventie van het ontstaan van een hyperkaliëmie wordt juist bij deze patiënten geadviseerd de therapie stapsgewijs voor te schrijven onder intensieve begeleiding. In **tabel 5** wordt een dergelijk stapsgewijs opgebouwd behandelingschema beschreven voor patiënten die een sterk verhoogd risico lopen op een hyperkaliëmie bij gebruik van een remmer van het RAAS. Niet genoeg kan worden benadrukt dat wellicht de belangrijkste vorm van preventie van een levensbedreigende hyperkaliëmie een adequate voorlichting is en dat in geval van fors water- en zoutverlies onverwijld contact met de behandelend arts moet worden gezocht om een ernstige hyperkaliëmie te voorkomen d.m.v. rehydratie.

Tabel 5. Stappenplan behandeling patiënten at risk voor hyperkaliëmie bij gebruik RAAS-remmers

- Bereken met behulp van specifieke formules glomerulaire filtratiesnelheid of creatinineklaring om het risico op een hyperkaliëmie te schatten.
- Cave: het gebruik van alleen de serum creatinineconcentratie resulteert vaak in overschatting van de nierfunctie.
- Stop waar mogelijk het gebruik van andere geneesmiddelen die kaliumuitscheiding belemmeren.
- Cave: de veel gebruikte NSAID's inclusief selectieve COX-2-antagonisten.
- Gebruik kaliumarm dieet.
- Cave: gebruik 'dieetzout'.
- Maak gebruik van thiazide- of (bij een creatinineklaring < 30ml) lisdiuretica.
- Gebruik Na-bicarbonaat om metabole acidose te corrigeren bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.
- ACE-remmer of AII-blokker (of renineremmer) moeten initieel in lage dosering worden voorgeschreven en geleidelijk worden opgehoogd .
- Controleer K⁺ 1-2 weken na starten of ophogen van ACE-remmer of AII-blokker.
- Een K⁺ van 5,5 mmol/l is de waarde waarboven verdere verhoging van ACE-remmers of AII-blokkers gecontraïndiceerd is.
- De dagelijkse dosering spironolacton mag, wanneer gebruikt met ACE-remmer of AII-blokker, de 25 mg niet te boven gaan en dient bij glomerulaire filtratiesnelheid van < 30ml/min niet te worden gebruikt. Na starten spironolacton: laboratoriumcontrole Na⁺, K⁺, ureum, creatinine na 1 en 3 weken. Na starten duurt het enige weken voordat de volledige werking duidelijk is. Na staken is spironolacton pas na ongeveer 1 week weer uitgewerkt.
- Bij elk fors water- en zoutverlies (koorts en diarree) moet onverwijld contact met de arts worden gezocht.

Zie ook [evidence rapport hyperkaliëmie behandeling](#)

Zie ook [evidence rapport hyperkaliëmie veiligheid](#)

Alarmering in het ziekenhuis

Bij een eerste waarneming van kalium > 6,0 mmol/l dient het laboratorium dit mondeling (telefonisch) aan de behandelend arts te melden.

Links

- [BMJ: E-learning hyperkalemia](#)

Hypokaliëmie

Definitie en epidemiologie

Hypokaliëmie is een veel voorkomende elektrolytstoornis. De prevalenties in de algemene bevolking en de ziekenhuispopulatie verschillen zeer sterk van elkaar. In het *Atherosclerosis Risk In Communities* (ARIC)-onderzoek werd na uitsluiting van diureticagebruikers een prevalentie van hypokaliëmie van 2,2% en 2,9% gevonden in respectievelijk Afro-Amerikaanse vrouwen en mannen en van 0,3% en 0,7% in Europees-Amerikaanse vrouwen en mannen. De prevalentie in de ziekenhuispopulatie is echter veel hoger: tot boven de 20% is gerapporteerd [Paice, 1986]. Incidentie-onderzoeken zijn vooral uitgevoerd bij chronisch diureticagebruik; dit wordt apart besproken.

Hypokaliëmie wordt gedefinieerd als een serum kalium concentratie lager dan of gelijk aan 3,5 mmol/l [Halperin, 1999]. Vaak wordt een verder onderscheid gemaakt tussen milde en ernstige hypokaliëmie; dit laatste betreft dan een serum kalium concentratie van 2,5 mmol/l of lager.

Hypokaliëmie kan symptomen veroorzaken van vrijwel elk orgaansysteem. De symptomatologie kan uiteenlopen van vrijwel afwezig of zeer mild tot levensbedreigend.

Onderzoek naar de risico's van (chronische) hypokaliëmie is beperkt uitgevoerd. Een patiënt-controle-onderzoek bij chirurgische patiënten liet een 2,2 keer verhoogde kans op perioperatieve ritmestoornissen bij hypokaliëmie zien in vergelijking met normokaliëmie patiënten [Wahr, 1999].

In een overzichtsartikel wordt de relevante literatuur over de optimale kaliumwaarde in cardiovasculaire patiënten samengevat [MacDonald, 2004]. Het risico op ventrikelfibrilleren na een hartinfarct is het laagst bij patiënten met een serumkalium van meer dan 4,6 mmol/l. Voor patiënten met hartfalen lijkt een serumkalium van ten minste 4,0 mmol gunstig. Hypokaliëmie blijkt een onafhankelijke predictor voor sterfte in de groep met hartfalen. Het bewijs dat hypokaliëmie ongunstig is in oorzakelijke zin is indirect [Cleland, 1987]. De effecten van kalium zijn in dit opzicht niet beperkt tot cardiale patiënten. Een groot populatieonderzoek laat zien dat mensen in het hoogste quintiel van kaliuminname een relatief risico op een CVA hadden van 0,72 ten opzichte van de mensen in het laagste quintiel (2,4 versus 4,3 gram/dag) [Iso, 1999].

Er zijn verschillende classificaties van hypokaliëmie mogelijk (zie **tabel 1**). Deze classificaties sluiten elkaar niet uit. Een patiënt met een chronische hypokaliëmie bij hydrochloorthiazide gebruik kan een diepere hypokaliëmie ontwikkelen bij diarree of een respiratoire alkalose. Een ernstig kaliumtekort zoals dat aanwezig kan zijn bij een diabetische ketoacidotische ontregeling kan worden gemaskeerd door de acidose.

Tabel 1. Classificaties van hypokaliëmie

Classificatie	Criteria	Commentaar
Mild vs. ernstig	Mild 2,5 – 3,5 mmol/l; Ernstig < 2,5 mmol/l	De ernst van de hypokaliëmie correleert vaak niet met de symptomen
Acuut vs. chronisch	Tijd van ontstaan	Tijd van ontstaan is soms bekend, bijv. moment van start van hydrochloorthiazide
Symptomatisch vs. asymptomatisch	Aan- of afwezigheid van symptomen	Zowel acute als chronische hypokaliëmie kunnen symptomen veroorzaken; symptomen kunnen subtiel zijn en vrijwel alle orgaansystemen raken
Kalium shift vs. absoluut kaliumtekort	Herstel van de hypokaliëmie zonder kaliumsuppletie bij wegnemen van de oorzaak van de shift	Belangrijk voor therapie

Zie ook [evidence rapport hypokaliëmie epidemiologie](#)

Waarom is hypokaliëmie belangrijk?

De gevolgen van hypokaliëmie kunnen direct levensbedreigend zijn. Met name paralyse van de ademhalingsspieren met de ontwikkeling van een respiratoire insufficiëntie, hartritmestoornissen en rhabdomyolyse – al dan niet met de ontwikkeling van blijvend nierfalen – zijn de meest ernstige complicaties. De symptomatologie die kan optreden bij hypokaliëmie is samengevat in **tabel 2**. Uit epidemiologisch onderzoek is gebleken dat milde chronische hypokaliëmie gepaard gaat met een verhoogde kans op sterfte (met name bij cardiovasculair gecompromitteerde patiënten) en daarom waarschijnlijk ook behandeling behoeft. De meeste patiënten met milde hypokaliëmie hebben overigens in het geheel geen klachten. Patiënten met meer uitgesproken hypokaliëmie klagen vooral over vermoeidheid en spierzwakte. Patiënten met een periodiek hypokaliëmische paralyse hebben meer of minder ernstige aanvalsgewijs optredende spierzwakte. Bij patiënten met klachten van hartritmestoornissen, spierzwakte, krampen, spierpijn en buikklachten (obstipatie, misselijkheid) dient men bedacht te zijn op hypokaliëmie als oorzaak. Specifieke klachten zijn er niet.

Tabel 2. Klachten en symptomen als gevolg van hypokaliëmie

Neurologisch/neuromusculair

- Spierzwakte en paralyse (tot en met ademhalingsproblemen)
- Kramp
- Myalgie
- Afname van peesreflexen
- Paresthesiën

Gastro-intestinaal

- Ileus
- Obstipatie
- Misselijkheid, braken

Endocrien

- Hyperglycemie
- Koolhydraatintolerantie

Cardiaal

- ECG-afwijkingen al dan niet met hartritmestoornissen (in het bijzonder bij digitalisgebruikers, hartfalen, coronair ischemie en LVH)

Rhabdomyolyse

Nierfunctie gerelateerd

- Concentratiestoornissen (nefrogene diabetes insipidus), polyurie en polydipsie
- Toegenomen ammoniaproductie in proximale tubulus (met kans op ontstaan heptisch coma in levercirrose)
- Toegenomen H⁺-secretie of juist gestoorde urine-acidificatie
- Toegenomen bicarbonaatreabsorptie in proximale tubulus
- ‘Renal cystic disease’, ‘interstitial scarring’, nierinsufficiëntie
- Afgenomen citraatsecretie in de urine
- NaCl-reabsorptiestoornissen

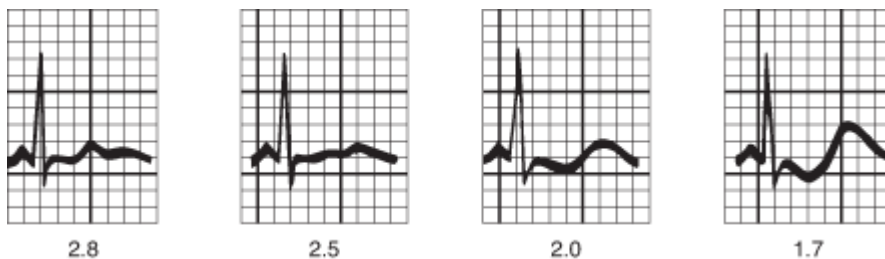
Zie ook [evidence rapport hypokaliëmie prognose](#)

Kardinale vragen

Bij de presentatie van een patiënt met hypokaliëmie dienen de volgende vragen beantwoord te worden:

1. Is er sprake van symptomatische hypokaliëmie en daarom een indicatie voor onmiddellijke behandeling?
2. Is er sprake van ECG-afwijkingen en daarmee een indicatie voor onmiddellijke behandeling?

3. Is de hypokaliëmie het gevolg van een kaliumtekort of van een shift van kalium naar intracellulair?
4. Is er sprake van een zuur-base stoornis, met name de aan- of afwezigheid van een metabole acidose is van belang.



Figuur 1. Kenmerkende ECG-afwijkingen bij hypokaliëmie (de getallen geven de kaliumconcentratie aan)

Diagnostiek en oorzaken

De oorzaak van hypokaliëmie kan worden ingedeeld in vier hoofdgroepen:

- een te lage inname van kalium
- renaal verlies (een onvermogen van de nier om kalium terug te resorberen)
- extrarenaal verlies
- redistributie ('shifting') van extracellulair naar intracellulair.

In de eerste drie gevallen is sprake van een absoluut kaliumtekort. In geval van redistributie van extra- naar intracellulair kan moeilijk worden vastgesteld of er te veel, te weinig of genoeg kalium in het lichaam aanwezig is.

Hypokaliëmie door lage inname

Hypokaliëmie door lage inname komt weinig voor. Een gemiddeld dieet bevat ongeveer 70 mmol/dag (spreiding 40-120 mmol/dag). Gezonde nieren zijn in staat om zeer effectief kalium te reabsorberen en het kaliumverlies te beperken tot minder dan 4 mmol/l urine. De kaliumconcentratie in de urine kan zelfs dalen tot onder het niveau van het serum [Fourman, 1952]. Kalium wordt vrij gefiltreerd door de glomerulus. Handhaving van de kaliumhomeostase hangt dus primair af van de nieren. Omdat de nieren zeer efficiënt kalium vasthouden (maar nooit volledig) is hypokaliëmie bij gezonde personen dan ook meestal niet het gevolg van een te lage inname. Bij een lage kaliuminname kan een metabole alkalose ontstaan (kalium wordt teruggedesorbeerd en H⁺ uitgescheiden); in combinatie met een NaCl-arm dieet ontstaat bij een normale nierfunctie in deze situatie een hypokaliëmie [Hernandez, 1987]. Een uitzondering op de regel dat hypokaliëmie vrijwel niet voorkomt door onvoldoende inname vormen ziekenhuispatiënten die niet gevoed worden en patiënten die hongerigen zoals bij anorexia nervosa.

Tabel 3. Voorbeelden van de hoeveelheden kalium in voedingsmiddelen (ter illustratie)

Voedingsmiddel	Hoeveelheid kalium*
Appelsap	119 mg/100 ml
Aardappelpuree	289 mg/100 gram
Cola	1 mg/100 ml
Tarwebrood	239 mg/100 gram
Gedroogde vijgen	712 mg/100 gram
Banaan	396 mg/100 gram

* 39,1 mg = 1 mmol

Hypokaliëmie door renaal verlies

Hypokaliëmie door renaal verlies is onder meer het gevolg van een verhoogd aanbod van natrium aan de distale tubulus en veelal het gevolg van diureticagebruik. Daarnaast ontstaat overmatig renaal kaliumverlies bij ziekten die gepaard gaan met een overmaat aan mineralocorticoiden en bij een grote groep zeldzamere aandoeningen (zie **tabel 4**). Het belangrijkste kenmerk van renaal kaliumverlies is een hoeveelheid kalium in de 24-uurs-urine van ten minste 20 mmol/24 uur en veelal meer dan 30 mmol/24 uur, maar de urinekalium/creatinine ratio is waarschijnlijk een betere maat met als afkappunt 2,5. Halperin en Kamel propageren het gebruik van de transtubulaire kaliumgradiënt (TTKG) voor een snelle diagnose van mineralocorticoid problemen [[Halperin, 1998](#); [Halperin, 1999](#)].

Zie ook [evidence rapport hypokaliëmie diuretica](#)

Een recent beschreven oorzaak van hypokaliëmie is hypomagnesiëmie als gevolg van een gestoorde magnesiumopname in de darm bij gebruik van protonpompremmers [[Furnaletto, 2011](#); [Hoorn, 2010](#)]. Deze vorm van hypokaliëmie gaat gepaard met hypocalciëmie, een hoge kaliumuitscheiding in de urine en een zeer lage uitscheiding van calcium en magnesium in de urine. Dit ziektebeeld is ook bij alcoholgebruikers te verwachten.

Hypomagnesiëmie

Er is een verband tussen de serum magnesiumconcentratie en het persisteren van een hypokaliëmie, echter is hier weinig structureel onderzoek over te vinden.

Uit een zeer kleine cohortstudie (n=27) bleek dat het kalium en magnesium niveau bij niet alle patiënten (n=5) met peritoneale dialyse steeg via orale supplementatie [[Amirmokri, 2007](#)]. In dit onderzoek is geanalyseerd of bij deze 5 patiënten intraperitoneale toediening van kalium (60-80 mEq KCl) en magnesium (4 gram MgSO₄) effectief en veilig was. Bij deze patiënten bleek deze methode effectief te zijn, want zowel het magnesium- als het kaliumgehalte steeg. Daarnaast was de tolerantie voor deze manier van toediening ook goed. In een andere kleine cohortstudie (n=21, leeftijd 5,9 tot 39 jaar) is onderzocht of er afwijkingen aan het hart te vinden waren bij patiënten met renale hypokaliëmie-hypomagnesiëmie. Er werden geen afwijkingen gevonden bij Holterdiagnostiek, inspannings-ECG en echocardiografie. Wel bleek bij 11 patiënten het QT-interval iets verlengd te zijn. De auteurs benadrukken dat bij ernstige hypokaliëmie uiteraard wel sprake kan zijn van hartritme problemen [[Foglia, 2004](#)]. Een probleem bij de orale suppletie van magnesium is het snel ontstaan van diarree. Protonenpompremmers dienen gestaakt bij het ontstaan van ernstige hypomagnesiëmie [[Furnaletto, 2011](#); [Hoorn, 2010](#)].

Zie ook [evidence rapport hypokaliëmie hypomagnesiëmie](#)

Toegenomen gastro-intestinaal verlies

Toegenomen gastro-intestinaal verlies wordt gezien bij patiënten met braken een maag- of duodenumsonde, diarree, fistels of een tubulovilleus adenoom van de darm. Laxantiagebruik is een veelvoorkomende iatrogene oorzaak van hypokaliëmie; misbruik wordt veelal ontkend en is een probleem in de differentiaaldiagnose. Bepaling van een aantal laxantia in de urine kan helpen [[Oster, 1980](#)]. Vaak is er naast gastro-intestinaal ook sprake van renaal kaliumverlies. Zo leidt dehydratie bij braken tot secundair hyperaldosteronisme met toegenomen renaal kaliumverlies ondanks hypokaliëmie.

Hypokaliëmie door een 'shift' van extracellulair naar intracellulair

Dit wordt onder andere gezien bij respiratoire en metabole alkalose, het gebruik van beta-mimetica, overmatig cafeïnegebruik, een hoge beta-adrenerge activiteit, hypothermie en hypokaliëmie periodieke paralyse [[Adrogué, 1981](#)].

De volledige differentiaaldiagnose van hypokaliëmie als gevolg van een shift is zeer uitgebreid. Een bruikbare kapstok is de indeling zoals weergegeven in **tabel 4**.

Zie ook [evidence rapport hypokaliëmie shift](#)

Tabel 4. Oorzaken van hypokaliëmie

Verminderde intake

Toegenomen verlies

Renaal verlies

- Hyperaldosteronisme
- Glycyrrhizine (in drop, zoethout en zoethoutthee, kauwgom enz.)
- Genetische renale tubulaire defecten, Liddle, Bartter, Gitelman, ‘apparent mineralocorticoid excess’, ‘glucocorticoid remediable aldosteronism’, congenitale bijnierhyperplasie, renale tubulaire acidose
- Toegenomen natrium-‘flow’ naar het distale nefron: diuretica, ‘salt wasting nephropathy’
- Natriumreabsorptie met een niet resorbeerbaar anion: braken, maagsonde, metabole acidose, penicillinederivaten
- Polyurie
- Hypomagnesiëmie: o.a. door protonpompremmers
- Medicamenten: amfotericine B, l-dopa, cis-platina, fludrocortison, enz.

Gastro-intestinaal verlies

- Braken, neussonde
- Diarree (infectieus, tumor, vilieus adenoom, congenitale chloordiarree)
- Malabsorptiesyndromen
- Ileostoma
- Vilieus adenoom
- Laxantia, klei-eters

Huid

- Excessieve transpiratie
- Brandwonden

Transcellulaire ‘shift’

- Stijging van de extracellulaire pH
- Toegenomen beschikbaarheid van insuline
- Toegenomen beta-adrenergische activiteit
- Hypokaliëmie periodieke paralyse (soms bij thyreotoxicose)
- Behandeling van anemie met vit B12, foliumzuur of leukopenie met GM-CSF
- Pseudohypokaliëmie
- Hypothermie
- Chloroquine-intoxicatie

Dialyse

Behandeling

Wie moet worden behandeld?

Hoewel de literatuur op dit gebied zeer uitgebreid is zijn er over de behandeling van hypokaliëmie geen gerandomiseerde onderzoeken beschikbaar. De meeste adviezen zijn dan ook ‘opinion-’ of ‘expert-based’. De voorgestelde behandelingsindicaties zijn op geleide van de hoogte van het serumkalium en/of de klinische verschijnselen. Rastergar hanteert het onderscheid tussen milde (3-3,5 mmol/l), matige (2,5-3 mmol/l) en ernstige (< 2,5 mmol/l) hypokaliëmie [Rastergar, 2001]. De laatste twee moeten altijd worden behandeld. De keuze om te behandelen op grond van klinische

verschijnselen is waarschijnlijk zinvoller dan de behandeling van een getal. Patiënten met neuromusculaire paralyseverschijnselen of met ECG-afwijkingen veroorzaakt door hypokaliëmie moeten direct en zo mogelijk intraveneus worden behandeld [Kunin, 1962; Griggs, 1983]. Patiënten met hypokaliëmie die ook digitalispreparaten gebruiken lopen extra risico en moeten eveneens snel en effectief worden behandeld. Nadat een start is gemaakt met de intraveneuze behandeling en het serumkalium is gestegen met ten minste 1 mmol/l kan de behandeling worden voortgezet met orale kaliumsuppletie. Bij ernstig totaal lichaamskaliumtekort is het aan te bevelen de suppletie (al dan niet iv) langere tijd voort te zetten. Niet iedere patiënt zal kalium adequaat opnemen uit het maagdarmkanaal (bijv. bij ileus). Bij grote tekorten bestaat de kans dat het kalium gemeten in het bloed (extracellulaire compartiment) een onjuiste weergave is van het totaal lichaamskalium en dat een snelle verplaatsing naar intracellulair tot een terugkeer van de klinische verschijnselen van hypokaliëmie zal leiden. Suppletie is langduriger bij chronische hypokaliëmie dan bij hypokaliëmie door een 'shift'. In geval van een 'shift' moet veelal kortstondig intraveneus worden behandeld met name bij klinische verschijnselen zoals bij een aanval van periodieke hypokaliëmie paralyse [Kim, 2002]. Bij andere vormen van een zuivere 'shift', waarbij het serumkalium meestal niet zo laag wordt als bij de periodieke hypokaliëmie paralyse dient terughoudend met kalium te worden omgesprongen, met name om hyperkaliëmie na de behandeling te voorkomen [Rimmer, 1987].

Hoe moet worden behandeld?

Als er geen sprake is van een levensbedreigende complicatie of van ECG-afwijkingen verdient orale behandeling van de hypokaliëmie de voorkeur. Eerste keuze is kaliumchloride in een dosering van 40 tot 100 mmol/dag. Als tevens sprake is van hypofosfatemie kan kaliumfosfaat worden gegeven, in geval van begeleidende acidose is gebruik van kaliumbicarbonaat of -citraat een optie [Rastergar, 2001; Schwartz, 1974]. Fournier *et al.* laten zien dat orale toediening mogelijk een beter resultaat geeft dan intraveneuze toediening [Fournier, 1987]. Zij vergeleken 4 gram KCl intraveneus in acht uur met 2 gram per os per uur eveneens gedurende acht uur. De oraal behandelde groep had twee en vier uur na behandeling een serumkalium dat ruim 1 mmol/l hoger was dan dat van de intraveneus behandelde groep. De hogere orale dosis (8 gram) bleek veel effectiever dan de intraveneuze dosis (serum kalium 4,99 vs. 3,71 mmol na twee uur). Rose adviseert een aanval van periodieke hypokaliëmie paralyse primair met een dosis van 60 tot 120 mmol KCl oraal op te vangen [Rose, 2000]. Voordeel is dat een goed geïnstrueerde patiënt dit ook thuis kan doen.

Slechts voor patiënten met ernstige symptomatische hypokaliëmie en voor patiënten met een opnamestoornis is *intraveneuze* toediening aangewezen [Kunin, 1962; Griggs, 1983]. De literatuur kent een aantal indicaties voor onmiddellijke intraveneuze toediening met name [Kunin, 1962; Griggs, 1983; Johnson, 2003; Gennari, 1998; Bradberry, 1995; NIV, 2003]:

- neuromusculaire paralyseverschijnselen
- ECG-afwijkingen die het gevolg (kunnen) zijn van hypokaliëmie
- ritmestoornissen bij een digitalisintoxicatie
- paralyseverschijnselen bij een bariumintoxicatie
- hypokaliëmie bij een diabetische ketoacidose

De discussie over de behandeling bij diabetische ketoacidose is terug te vinden in de richtlijn over dat onderwerp [NIV, 2003].

Intraveneuze behandeling is tevens noodzakelijk als orale toediening niet mogelijk is (zoals bij ileus). Het doel van de behandeling is zo snel mogelijk de bedreigende symptomen te bestrijden. De moeilijkheid is een juiste hoeveelheid kalium in de juiste tijdsperiode (zie online versie van de richtlijn voor achtergrondinformatie) te geven zonder door te schieten en hyperkaliëmie te veroorzaken.

Het kaliumtekort

Naast de vraag hoe moet worden behandeld is klinisch van belang hoe groot het tekort is. Dit kan zoals boven beschreven niet worden geschat aan de hand van een eenmalige serumbepaling. Gegeven dat slechts 0,4% van het totale kalium in het serum aanwezig is en het kalium laag kan zijn door zeer veel factoren waarvan een absoluut tekort er slechts één is, kan alleen op grond van de oorzaak van de

hypokaliëmie een schatting van het tekort worden gemaakt. Hulpmiddel bij de schatting van het absolute kaliumtekort in de chronische situatie is dat een kaliumdaling in het bloed van 0,3 mmol overeenkomt met 100 mmol totaal lichaamskaliumtekort in de stabiele situatie [[Sterns, 1981](#)]. Als naast de hypokaliëmie sprake is van hypomagnesiëmie dient deze ook te worden gesuppleerd, in het bijzonder als het serummagnesium minder dan 0,5 mmol/l bedraagt [[Gennari, 1998](#)]. Een laag magnesium induceert immers hypokaliëmie en bij hypokaliëmie met een begeleidende ernstige hypomagnesiëmie zal suppletie met kalium alleen tot onvoldoende correctie van de hypokaliëmie leiden [[Whang, 1992](#); [Farkas, 1987](#)]. Protonenpomp remmers die een hypomagnesiëmie induceren moeten zoveel mogelijk gestopt worden [[Furnaletto, 2011](#); [Hoorn, 2010](#)].

Diuretica en hypokaliëmie

Hoes *et al.* komen in een meta-analyse over diuretica tot de conclusie dat het gunstige effect van niet-kaliumsparende diuretica bij de behandeling van hypertensie ten dele tenietgedaan wordt door een toegenomen risico van plotselinge dood [[Hoes, 1994](#)]. De kans op plotselinge dood was in zeven van elf onderzoeken verhoogd, de verhoging varieerde van 1,4 tot 2,7 keer. Het risico van plotselinge dood blijkt bij nadere beschouwing sterk gerelateerd aan de hoeveelheid voorgeschreven thiazidediuretica. Zo bleek uit een onderzoek waarin thiazides werden vergeleken met beta-blokkers dat hydrochloorthiazide voorgeschreven in (ongebruikelijk) hoge doseringen van 100 mg de kans op een plotselinge dood verdubbelde terwijl de sterftekans bij het gebruik van (normale) doseringen van 25 mg de helft lager bleek dan bij het gebruik van beta-blokkers [[Siscovick, 1994](#)]. Vanuit cardiovasculair oogpunt lijkt het verstandig hypokaliëmie te vermijden, in het bijzonder bij patiënten met hartfalen [[Dahlof, 2002](#); [Siegel, 1992](#)]. Een plotselinge dood kan behalve aan hypokaliëmie overigens ook worden toegeschreven aan hypomagnesiëmie. Goed, grootschalig onderzoek naar hypomagnesiëmie bij diureticagebruik ontbreekt nog.

Of chronische milde hypokaliëmie moet worden behandeld is nog onvoldoende onderzocht [[Wahr, 1999](#); [Ascherio, 1998](#)]. Direct bewijs ontbreekt, maar hypokaliëmie heeft de schijn voldoende tegen om tot de volgende aanbeveling te komen:

Een tot twee weken na het starten van een niet-kaliumsparend diureticum moeten de kalium- en magnesiumwaarden worden gecontroleerd. Bij een kaliumwaarde van 3,5 mmol/l of lager dient kalium te worden gesuppleerd dan wel een kaliumverrijkt dieet te worden voorgeschreven. Als alternatief kan in dat geval een kaliumsparend diureticum worden bijgegeven tot het serumkalium 3,5 of hoger is. Patiënten met ritmestoornissen, hartfalen en/of digoxinemedicatie lopen extra risico en bij deze categorie is te overwegen een serumkalium van ten minste 4,0 mmol/l na te streven.

Deze adviezen zijn in overeenstemming met de Amerikaanse richtlijn 'New guidelines for potassium replacement in clinical practice' die eveneens vooral is gebaseerd op indirect bewijs maar waar gegeven de ernst van de mogelijke complicaties van iatrogene hypokaliëmie niet veel tegenin te brengen is [[Cohn, 2000](#)].

Zie ook [evidence rapport hypokaliëmie diuretica](#)

Vervolgaanpak na eerste correctie

Na de eerste correctie zal, zo dat al niet gebeurd is, een diagnose moeten worden gesteld. Omdat hypokaliëmie zeer veel oorzaken kan hebben is een beslisboom soms een handig hulpmiddel. Meestal zal de oorzaak snel of al direct duidelijk zijn. Bij een oudere patiënte met langdurig gebruik van thiazidediuretica of een ondervulde patiënt met heftige diarree is de diagnose waarschijnlijk eenvoudig. Voor de minder voor de hand liggende diagnoses is een aantal beslisbomen beschikbaar. De beslismomenten zijn voor zover na te gaan veelal gebaseerd op kennis van de basale pathofysiologie en niet in de praktijk getoetst aan groepen patiënten met hypokaliëmieproblemen. De door ons gekozen beslisboom is een samenstelling van een groot aantal beslisbomen uit verschillende leerboeken en artikelen.

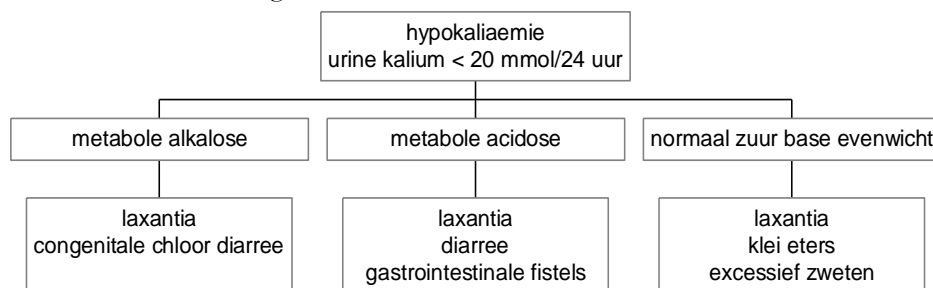
Vooraf een aantal opmerkingen:

- De dichotome structuur impliceert dat mogelijkheid A en mogelijkheid B elkaar uitsluitende richtingen zijn. Dat is niet altijd zo.

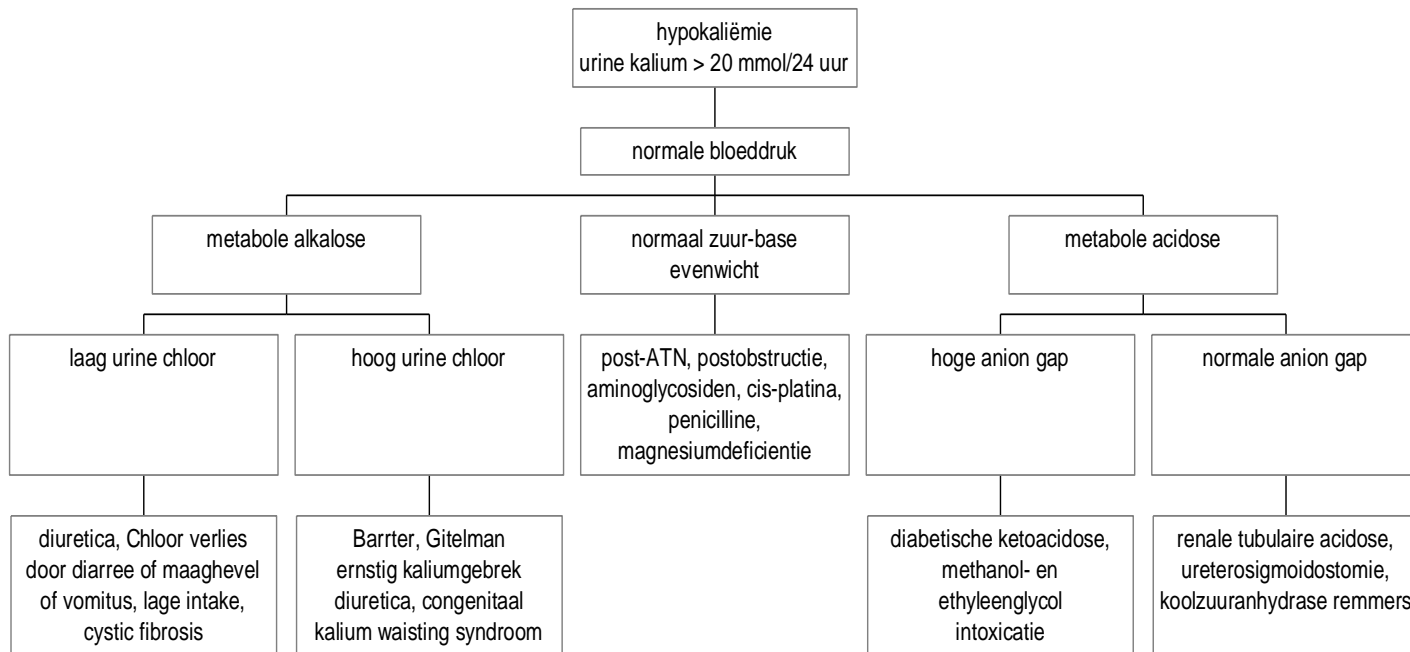
- De splitsing tussen renaal en extrarenaal kaliumverlies ligt bij 20 mmol kalium in de 24-uursurine (kalium/creatinineratio < 2,5). Uiteraard is dit een arbitraire grens, met mengvormen van kaliumverlies is geen rekening gehouden.
- Rariteiten worden meestal als eerste apart gezet omdat deze in een dichotome structuur lastig zijn in te passen. (bijvoorbeeld pseudohypokaliëmie of een leukocytenaantal > 100.000).

De gemaakte keuzen zijn de volgende:

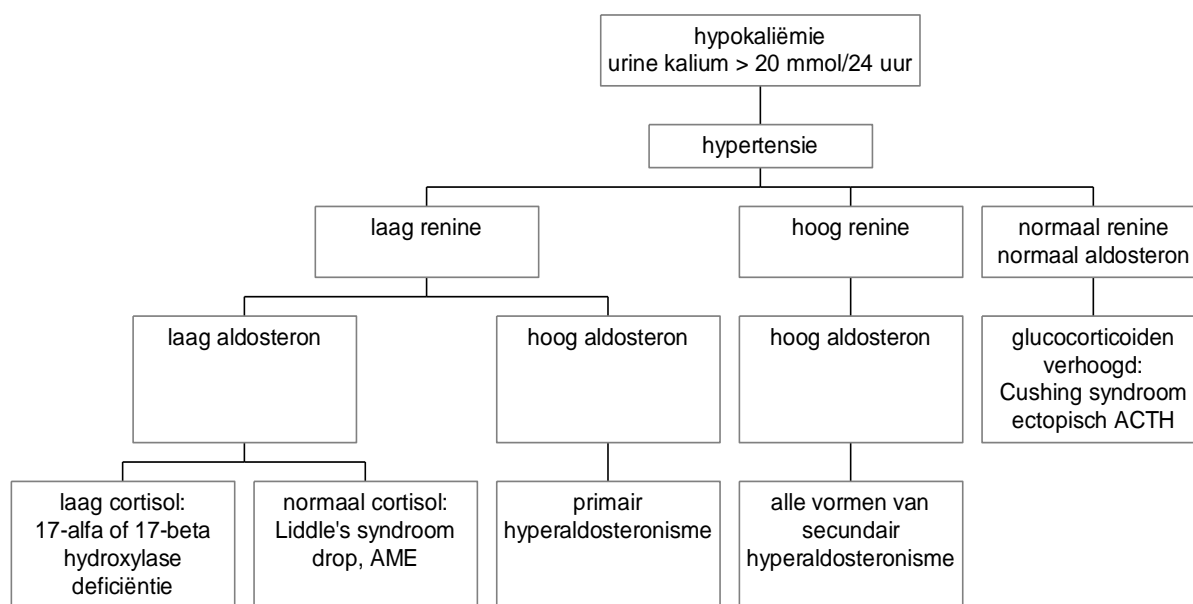
- De eerste keuze is die tussen redistributie en kaliumdeficiet. De belangrijkste aandoeningen in de groep redistributie zijn: stress, pijn, theofylline, insuline-overdosis, beta-mimetica, koffie, bariumintoxicatie en hypokaliëmisches periodieke paralyse.
- De tweede keuze is die tussen renaal en extrarenaal verlies (zie **figuur 2**). De grens ligt arbitrair bij 20 mmol kalium in de 24-uursurine. Deze grens kan ook worden gelegd bij meer dan 30 mmol/24 uur voor renaal verlies en minder dan 15 mmol/24 uur voor extrarenaal verlies met een onzeker gebied tussen 15 en 30 mmol/24 uur [Rose, 2000].
- Bij renaal kaliumverlies is de scheiding tussen hypokaliëmie met een hoge of een normale bloeddruk belangrijk voor de differentiaaldiagnostiek. (zie **figuur 3 en 4**)
 - Normotensieve patiënten worden verder onderverdeeld naar zuur-basestatus:
 - metabole alkalose met laag urinechloor onder meer bij braken, diuretica en cystic fibrosis
 - metabole alkalose met hoog urinechloor onder meer bij Bartter, Gitelman, erfelijke kalium ‘wasting’-syndromen en diuretica
 - metabole acidose met normale ‘anion gap’ onder meer renale tubulaire acidose, ureterosigmoidostomie en koolzuuranhydraseremmers
 - metabole acidose met hoge ‘anion gap’ onder meer diabetische ketoacidose en methanol- en ethyleenglycolintoxicaties
 - Hypertensieve patiënten worden onderscheiden naar hun renine-angiotensine-systeemstatus:
 - laag renine, laag aldosteron en normaal cortisol onder meer bij dropgebruik, Liddle’s syndroom en AME
 - laag renine, laag aldosteron, laag cortisol bij een 17- α - of 17- β -hydroxylasedeficiëntie
 - hoog renine, hoog aldosteron bij alle vormen van secundair hyperaldosteronisme
 - laag renine, hoog aldosteron bij primair hyperaldosteronisme (Conn)
 - normaal aldosteron met hoge glucocorticoid spiegels past bij Cushing syndroom of ectopische ACTH-productie
- Als sprake is van extrarenaal verlies is het volgende beslismoment op basis van het zuur-base-evenwicht:
 - laag bicarbonaat (metabole acidose) bij diarree, laxantia en fistels;
 - hoog bicarbonaat (metabole alkalose) bij congenitale chloordiarree en laxantia;
 - normaal bicarbonaat onder meer bij excessieve transpiratie, klei-eters en laxantiagebruik.



Figuur 2. Hypokaliëmie door extrarenaal verlies



Figuur 3. Hypokaliëmie door renaal kaliumverlies met een normale bloeddruk



Figuur 4. Hypokaliëmie door renaal kaliumverlies met een verhoogde bloeddruk

Preventie en ziekenhuisverantwoordelijkheden

In een onderzoek is getracht te komen tot een lijst met combinaties van medicatie en laboratoriumwaarden ('medicijn-laboratorium paren') waar een keuzehulp behulpzaam kan zijn. Een expertgroep heeft aan de hand van een groslijst uit de literatuur, door middel van de Delphi-methode, een lijst van 24 'medicijn-laboratorium paren' vastgesteld die hoge prioriteit hebben. Kalium supplement met een hoog serum Kalium en ACE-remmers in combinatie met een hoog kalium serum staan in deze lijst. Dit betekent dat deze medicatie in combinatie met laboratoriumwaarden in aanmerking kunnen komen voor een monitoringprogramma en een keuzehulp [Yu, 2011].

Uit een retrospectief cohortonderzoek, waarbij dossiers zijn bekeken van patiënten (n=92) die een dosis kalium of fosfaat hebben voorgeschreven gekregen, bleek dat 73% intraveneus kalium toegediend kreeg, terwijl uit de medicatieprofielen bleek dat de verwachting is dat 69% oraal kalium in



zou moeten kunnen nemen. Deze patiënten hadden immers ook andere orale medicatie. Tevens bleek uit de dossiers dat de meerderheid (85%) van de patiënten een normaal kaliumniveau had of milde-matige hypokaliëmie. 6 patiënten ontwikkelden hyperkaliëmie. Daarnaast werd in slechts 17% van de gevallen volgens de richtlijn gewerkt. Suggesties die worden gedaan om het voorschrijfgedrag en patiëntveiligheid te verbeteren zijn: training voorschrijvers en implementatie digitaal voorschrijfsysteem [[Hemstreet, 2006](#)].

Todd et al. hebben onderzocht of het gebruik van een multidisciplinair protocol voor toediening van elektrolyten bij een elektrolytstoornis effectief was in een tertiair centrum. De toedieningseffectiviteit van kalium bleek van 38% naar 66% te gaan ($p > 0,001$). De auteurs concluderen ook dat dit multidisciplinaire protocol leidt tot een significante verbetering in adequate elektrolyttoediening bij elektrolytstoornissen. Opgemerkt dient te worden dat deze studie beperkingen in opzet (retrospectief) en omvang heeft (controlegroep: $n=21$, studiegroep: $n=51$) [[Todd, 2009](#)].

Zie ook [evidence rapport hypokaliëmie veiligheid](#)

Alarmering in het ziekenhuis

Bij een eerste waarneming van kalium $< 3,0$ mmol/l dient het laboratorium dit mondeling (telefonisch) aan de behandelend arts te melden.

Links

- [BMJ: E-learning hypokalemia](#)